

University of Groningen

## **Bijnierschorsactiviteit bij CARA (Astma); onderzoek naar de corticosteron en cortisolspiegel in het bloed**

Weller, Herman Hendrik

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
1965

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Weller, H. H. (1965). *Bijnierschorsactiviteit bij CARA (Astma); onderzoek naar de corticosteron en cortisolspiegel in het bloed*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# BIJNIERSCHORSACTIVITEIT BIJ CARA (ASTMA)

ONDERZOEK NAAR DE CORTICOSTERON EN CORTISOL  
SPIEGEL IN HET BLOED

## ADRENOCORTICAL ACTIVITY IN CNSLD (ASTHMA)

*Investigation of the blood corticosterone and cortisol levels*

(With a summary in English)

H. H. WELLER

## **BIJNIERSCHORSACTIVITEIT BIJ CARA (ASTMA)**



## STELLINGEN

- I Het is de vraag of de tegenwoordig veelvuldig toegepaste corticosteroid therapie bij CARA(astma)patienten, afgezien van de praktische voordelen, te verkiezen is boven de vroeger gebruikte aspecifieke prikkeltherapie.
- II Verschillende aanwijzingen duiden erop dat de samenstelling van de inter-epitheliale tussenstof van het respiratoire slijmvlies van betekenis is voor het ontstaan van de manifestaties van de CARA(astma) en rhinitis vasomotorica.
- III De aspecifieke hyperreactiviteit van bronchiaalboom en neus-slijmvlies, zoals deze wordt aangetroffen bij CARA(astma)-patienten en patienten met rhinitis vasomotorica, berust niet op een algemene stoornis, doch op lokale veranderingen in de weefsels, die bij het pathologische proces betrokken zijn, zelf.
- IV Vetstapeling in de lever behoeft niet op een leveraandoening te berusten.
- V Het ziektebeeld van de epidermodysplasia verruciformis (Lewandowski-Lutz) berust op een virus infectie.
- VI De, na de geboorte optredende daling van de weerstand in de perifere longvaten, wordt voornamelijk veroorzaakt door de ten gevolge van de op gang komende ademhaling ontstane veranderingen in de zuurstof- en koolzuurspanning in dit vaatbed.
- VII Het praktische nut van het E.E.G. voor de psychiatrie is betrekkelijk gering omdat er nog slechts weinig bekend is over de fysiologische betekenis van de E.E.G.-afwijkingen.
- VIII Voor het aantonen van een inhalatie-allergie lijken neusprovo-catieproeven de voorkeur te verdienen boven provocatieproeven van de bronchiaalboom.



- IX Het diabetogeenefect van thiaziden is geen reden om deze preparaten niet toe te passen.
- X De specialist voor allergische ziekten kan, als beoefenaar van een 'horizontaal' specialisme, een belangrijke rol spelen bij de CARA en verwante ziektebeelden (met name de rhinitis vasomotorica), zowel bij de behandeling van de patienten als bij het fundamentele wetenschappelijk onderzoek.

Stellingen behorende bij H. H. Weller  
Bijnierschorsactiviteit bij CARA(astma)  
Groningen 1965



RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

# **BIJNIERSCHORSACTIVITEIT BIJ CARA (ASTMA)**

ONDERZOEK NAAR DE CORTICOSTERON EN CORTISOL  
SPIEGEL IN HET BLOED

## **PROEFSCHRIFT**

ter verkrijging van de graad van doctor in de  
geneeskunde  
aan de Rijksuniversiteit te Groningen  
op gezag van de Rector Magnificus Dr. F. H. L. van Os,  
hoogleraar in de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen,  
in het openbaar te verdedigen  
op woensdag 23 juni 1965 des namiddags te 16.00 uur  
door

**HERMAN HENDRIK WELLER**

geboren te Zwolle

TE ASSEN BIJ

VAN GORCUM & COMP. N.V. - DR. H. J. PRAKKE & H. M. G. PRAKKE

**PROMOTOR: PROF. DR. N. G. M. ORIE**

AAN MIJN OUDERS,  
TINEKE,  
FRANK EN MARJOLEIN

Dit onderzoek kon worden verricht dank zij steun, verkregen van de Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek en de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal. Bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van ervaringen opgedaan bij werk verricht met steun van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. en de Kon. Centrale Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose.

Het Nederlands Astma Fonds verleende een subsidie voor de uitvoering van dit proefschrift.

Al deze instellingen betuig ik mijn hartelijke dank.

## VOORWOORD

Bij de voltooiing van mijn proefschrift wil ik allereerst U, Vader en Moeder, bedanken voor alles wat U voor mij hebt gedaan. Zonder Uw toegewijde steun zouden noch mijn opleiding noch de bewerking van dit proefschrift mogelijk zijn geweest.

U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren en andere Docenten van de Medische Faculteit aan de Groninger Universiteit dank ik voor het genoten onderwijs.

Hooggeleerde Orie, Hooggeachte Promotor, reeds in talrijke proefschriften is Uw stimulerende invloed met dank vermeld. In sterke mate geldt dit ook voor het mijne, dat thans na een jarenlange worsteling, eindelijk voor U ligt. Het pad, dat tot dit resultaat heeft geleid was niet zonder oneffenheden. Toch stond U steeds klaar om mij bij te staan met de vele problemen en om de morele steun te verlenen nodig ten einde de strijd vol te houden. Vele malen wist U mij de juiste weg te wijzen, op momenten dat ik door de bomen het bos niet meer zag. Ook toonde U steeds een open oog voor argumenten en meningen, afwijkend van die van U zelf. Ik wil U dan ook graag mijn oprechte dank betuigen voor alles wat U voor mij hebt gedaan.

Hooggeleerde v. Buchem, voor de prettige en leerzame tijd op Uw kliniek doorgebracht, ben ik U zeer dankbaar.

Hooggeleerde Mandema, voor de bereidwilligheid mijn opleiding voort te zetten, ben ik U zeer erkentelijk.

Hooggeleerde Keuning, U wil ik hartelijk danken voor de gelegenheid die U me hebt geboden het eerste jaar van mijn opleiding op Uw laboratorium door te brengen. Bovendien bent U zo bereidwillig geweest het gedeelte van mijn proefschrift, dat betrekking heeft op het bindweefsel, kritisch door te nemen, waarvoor ik U mijn oprechte dank betuig.

Hooggeleerde Huizinga, gaarne dank ik U voor de mogelijkheid die U me geboden hebt, in de prettige sfeer van Uw kliniek, de stage te lopen, nodig voor mijn opleiding.

Hooggeleerde Ruiter, voor het feit dat U de mogelijkheid hebt geschapen mijn opleiding te voltooien, ben ik U zeer erkentelijk.

Hooggeleerde Arens, voor Uw medewerking bij het ontwikkelen van de bepalingsmethode, waarop het voornaamste deel van mijn proefschrift steunt, wil ik U gaarne mijn oprechte dank betuigen.

Zeergeleerde De Vries, beste Klaas, niet alleen voor de statistische bewerking van de resultaten en voor de hulp bij de proefopstelling wil ik je hartelijk bedanken, doch ook voor de grote belangstelling die je steeds hebt getoond. Ik hoop dat ook in de toekomst een prettige samenwerking mogelijk blijft.

Geleerde Artz, beste Wolter, hartelijk dank voor de uitwerking van de bepalingsmethode zonder welke dit proefschrift niet tot stand zou zijn gekomen. Jouw systematische aanpak van deze, voor een medicus niet alledaagse, materie heeft een diepe indruk op mij gemaakt.

Zeergeleerde Doorenbos, beste Roon, jou wil ik hartelijk danken voor de weloverwogen endocrinologische adviezen bij de opzet en uitvoering van het onderzoek.

Zeergeleerde Cost, beste Wim, ook jou wil ik gaarne mijn erkentelijkheid betuigen voor de kritische opmerkingen, met name bij het doorlezen van het, voor een niet-deskundige zo moeilijke, deel betreffende de bijnierschorschormonen.

Zeergeleerde Groen, hartelijk dank voor de talrijke hormoonbepalingen in de urine.

Geachte Heer Westenbrink, Uw hulp bij de ontwikkeling van de bepalingsmethode wil ik hier graag met mijn dank vermelden.

Mej. Sennema en Mej. Beverwijk, beste Richtje en Harma, voor de vele bepalingen die jullie voor mijn onderzoek hebben verricht, ben ik jullie zeer dankbaar.

Geachte Mej. Wachters, hartelijk dank voor de vele, ten dele nachtelijke, uren die U voor mijn onderzoek bezig bent geweest.

Heren Vissers en Visser, beste Johan en Bertus, ook jullie wil ik hier graag hartelijk danken voor het vele werk dat jullie ten behoeve van mijn onderzoek hebben verricht.

Een woord van dank ook aan de Directie van de Koninklijke Scholten's Aardappelmeelfabrieken N.V. te Foxhol, die enkele van haar werknemers in de gelegenheid stelde als proefpersoon aan ons onderzoek deel te nemen.

Alle studenten die zich als proefpersoon voor het onderzoek beschikbaar stelden, wil ik eveneens gaarne mijn hartelijke dank betuigen.

Heel veel dank ben ik verschuldigd aan jou, Tineke, voor je steeds aanhoudende steun, terwijl juist jij, met onze kinderen, misschien wel het meest de druk van het proefschrift hebt gevoeld. De vele avonden en nachten, die we samen met typen en schrijven bezig waren, zal ik nooit vergeten.

## INHOUDSOPGAVE

HOOFDSTUK I – INLEIDING . . . . .	1
HOOFDSTUK II – CARA (ASTMA): DEFINITIE EN OM- SCHRIJVING VAN HET BEELD . . . . .	4
HOOFDSTUK III – BIJNIERSCHORSSTEROIDEN, IN HET BIJZONDER CORTICOSTERON EN CORTISOL . . . .	7
<i>A. Nomenclatuur . . . . .</i>	7
<i>B. Algemeen overzicht over de stofwisseling . . . . .</i>	15
1. Biosynthese . . . . .	15
2. Hormonen in het bloed . . . . .	15
3. Toestand van de circulerende hormonen . . . . .	16
4. Metabolisme . . . . .	17
5. Plaats van produktie . . . . .	20
6. Plaats van metabolisme . . . . .	23
<i>C. Bepalingsmethoden . . . . .</i>	24
1. Biologische . . . . .	24
2. Chemische . . . . .	25
<i>D. Overzicht normaalwaarden . . . . .</i>	33
<i>E. Invloeden op produktie en/of metabolisme . . . . .</i>	34
1. Invloed van andere hormonen . . . . .	34
a. ACTH . . . . .	34
b. Oestrogenen . . . . .	38
c. Androgenen . . . . .	39
d. Schildklierhormonen . . . . .	43
2. Invloed van functiestoornissen van organen die betrokken zijn bij het metabolisme . . . . .	44
a. Leverfunctiestoornissen . . . . .	44
b. Nierfunctiestoornissen . . . . .	44
<i>F. Enkele gegevens over de bijnierschorsfunctie bij dieren . . . . .</i>	44

HOOFDSTUK IV – MOGELIJK VERBAND TUSSEN BIJ- NIERSCHORSHORMONEN EN CARA(ASTMA) . . .	46
<i>A. Gegevens ontleend aan de invloeden van hormonen, in het bijzonder van de bijnierschors, op pathologie en pathofysiologie, voor zover deze van betekenis kunnen zijn voor de CARA (astma), met name op</i>	
1 het histopathologische beeld . . . . .	47
2 het bindweefsel . . . . .	50
3 de mestcellen en basophile leucocyten . . . . .	60
4 de stofwisseling van en gevoeligheid voor histamine . . . . .	63
5 de eosinophile leucocyten . . . . .	69
6 de antilichaamproductie . . . . .	76
7 allergische reacties . . . . .	79
<i>B. Gegevens ontleend aan het mogelijke verband tussen variaties in het hormonale evenwicht en veranderingen in het klinische beeld van de CARA (astma), samenhangend met</i>	
1 leeftijd en geslacht . . . . .	85
2 moment van de dag . . . . .	117
3 menstruatie . . . . .	120
4 graviditeit . . . . .	123
5 'stress' reacties . . . . .	127
<i>C. Gegevens, ontleend aan het therapeutische effect van bijnierschors- hormonen op CARA (astma) . . . . .</i>	137
<i>D. Gegevens over de bijnierschorsfunctie bij CARA(astma)patienten .</i>	143
HOOFDSTUK V – EIGEN ONDERZOEK . . . . .	161
HOOFDSTUK VI – DISCUSSIE . . . . .	198
HOOFDSTUK VII – SAMENVATTING EN CONCLUSIES .	222
SUMMARY AND CONCLUSIONS . . . . .	233



. . . . and perhaps more important is the fact that attempts of this type point up the problems needing urgent solution.

DORFMAN (1961)



## HOOFDSTUK I

### INLEIDING

In het hierna volgende willen we trachten enkele endocrinologische aspecten van het probleem 'astma' dichter te benaderen, voortbouwend op gegevens uit andere en eigen bronnen.

Werkhypothese hierbij is de gedachtengang dat er een nauwe samenhang bestaat tussen het astma bronchiale en de astmatische bronchitis. Deze samenhang blijkt o.a. uit:

- a. de gemeenschappelijke constitutionele hereditaire component
- b. het feit dat de beelden vloeiend in elkaar overgaan en dat bij dezelfde persoon op verschillende leeftijd het ene dan wel het andere beeld meer op de voorgrond staat
- c. het gemeenschappelijk patroon dat ten grondslag ligt aan het tot stand komen van de kenmerkende manifestaties (de reversibele bronchusobstructies), namelijk

de allergie en  
de hyperreactiviteit,

waarbij op een bepaalde leeftijd de allergie, op een andere de hyperreactiviteit meer op de voorgrond staat

- d. de gemeenschappelijke complicaties als  
infecties met pneumococcen en/of haemophilus influenzae  
fibrose  
bronchieectasieën

Op grond hiervan vatten we de genoemde ziektebeelden dan ook samen onder de naam Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA), zoals nader beschreven wordt in hoofdstuk II.

Voor het tot stand komen van de kenmerkende manifestaties hebben we dus een op endogene bases ontstane dispositie, namelijk de allergie en de hyperreactiviteit, waarop exogene prikkels (allergische en aspecifieke) inwerken.

Variaties in het klinische beeld kunnen in deze gedachtengang dus enerzijds ontstaan door verschillen in exogene prikkels. Anderzijds zijn er echter een aantal stereotype veranderingen die niet op deze wijze te

verklaren zijn, doch die moeten samenhangen met veranderingen in de reactiewijze van het lichaam zelf. We denken hierbij aan veranderingen

- in de loop van het leven, mede samenhangend met het geslacht
- in de loop van de dag
- tijdens de menstruele cyclus
- tijdens de graviditeit
- onder ‘stress’ omstandigheden.

Deze veranderingen doen sterk aan hormonale invloeden denken. Nu is het bekend dat hormonen, speciaal die van de bijnierschors, een belangrijke invloed hebben op de reactiewijze van het lichaam op exogene prikkels. Argumenten dat veranderingen in de bijnierschors-activiteit naast andere hormonale en niet hormonale veranderingen inderdaad van betekenis kunnen zijn voor de bovengenoemde verschijnselen, zullen ter sprake komen in hoofdstuk iv.

Nadere argumenten voor een invloed van bijnierschorshormonen op het tot stand komen van de astmatische manifestaties vinden we in

- de invloed van deze hormonen op *pathofysiologische mechanismen*, die van betekenis lijken voor het ontstaan van de astmatische veranderingen
- het resultaat van *therapeutische toediening* van bijnierschorshormonen.

We willen ons dan ook voornamelijk beperken tot het aandeel van de bijnierschorsfunctie op het tot stand komen van de astmatische manifestaties. De vraag doet zich hierbij voor of het hier alleen een beïnvloeding betreft door fysiologische variaties van de bijnierschorsfunctie respectievelijk een farmacologische invloed van toegediende bijnierschorshormonen of dat bij CARA(astma)patienten een stoornis van de bijnierschorsfunctie aanwezig is die van meer fundamentele betekenis is voor het ontstaan van de astmatische manifestaties. Dit laatste zou betrekking kunnen hebben op

- het ontstaan van de dispositie (allergie – hyperreactiviteit) en/of
- het ontstaan van de manifestaties op bodem van deze dispositie

Onderzoekingen naar de bijnierschorsfunctie bij CARA(astma)patienten hebben tot dusver niet tot een definitieve conclusie geleid. Zeker een deel van de tegenstrijdigheden in de literatuurgegevens kan echter worden verklaard door onvoldoende definiëren van de patienten (met name door onvoldoende gegevens over het al dan niet aanwezig zijn van een luchtweginfect), door onvoldoende standaardisatie van onderzoek techniek en -omstandigheden en doordat gebruik is gemaakt van niet voldoende gevoelige groepsreacties (zie hoofdstuk iv).

Doel van het eigen onderzoek, weergegeven in hoofdstuk v, is dan ook om nogmaals na te gaan of het secretiepatroon van de bijnierschors

bij CARA(astma)patienten afwijkt van dat bij normale personen. Als maatstaf hebben we hiervoor gekozen de directe bepaling van de corticosteron- en cortisolspiegels in het bloed, naast de uitscheiding in de urine van 17-oxo(=keto)steroiden en 17-oxo-(=keto)gene steroiden. Dit zowel zonder als met prikkeling van de bijnierschors. Door verder onze patienten zo goed mogelijk te definiëren, zorgvuldig adaequate controle personen te kiezen, complicerende factoren zoveel mogelijk uit te sluiten (beperking van het onderzoek tot jong volwassen mannen, uitsluiting van luchtweginfecties) en onze onderzoek omstandigheden zoveel mogelijk te standaardiseren, hopen we tot een beantwoording van de vraagstelling te komen.

## HOOFDSTUK II

### **CARA(ASTMA): DEFINITIE EN OMSCHRIJVING VAN HET BEELD**

Het ontbreken van een algemeen aanvaarde definitie betreffende astma bronchiale, astmatische bronchitis, chronische bronchitis en emphyseem heeft tot vele misverstanden in de literatuur geleid. Of de genoemde ziektebeelden zijn te beschouwen als een nosologische eenheid zal de toekomst moeten leren. Zeker is dat ze vloeiend in elkaar overgaan, zodat een scherpe afgrenzing onderling niet goed mogelijk is. Ook blijkt de nauwe samenhang uit de gemeenschappelijke (hereditaire) constitutie en het gemeenschappelijk voorkomen van allergie, hyperreactiviteit en gemeenschappelijke complicaties als bijvoorbeeld luchtweginfecties met haemophilus influenzae en pneumococci (zie tabel 2).

Daar het vooral voor het wetenschappelijke onderzoek een eerste vereiste is dat duidelijk omschreven wordt wat met een bepaalde term bedoeld wordt, is het probleem van de terminologie o.a. uitvoerig aan de orde geweest op een Ciba Symposium te Londen (1958) en op het Bronchitis symposium te Groningen (1960). Weliswaar heeft dit nog niet tot een geheel vaststaande nomenclatuur geleid, doch wel is een grote mate van overeenstemming over enkele fundamentele begrippen bereikt.

Op grond hiervan worden onder het begrip Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA) die aandoeningen van de onderste luchtwegen samengevat die één of meerdere van de volgende verschijnselen vertonen:

- a. paroxysmale en/of voortdurende kortademigheid
- b. hoesten en/of opgeven van sputum, beide op de meeste dagen van tenminste 3 maanden van het jaar, gedurende tenminste 2 achtereenvolgende jaren en wel indien deze verschijnselen niet of niet uitsluitend worden veroorzaakt door andere ziekten, die direct of indirect het respiratoire apparaat beïnvloeden. Bij dit laatste is te denken aan
  1. gelokaliseerde of gegeneraliseerde longziekten zoals longtuberculose, bronchieectasieën door corpus alienum, neoplasmata, M. Besnier Boeck, cystelongs

2. pneumoconiosen
3. collageenziekten, gegeneraliseerde longfibrose en granulomata
4. primaire ziekten van het circulatieapparaat of van de nieren
5. ziekten van de borstwand
6. ziekten van de bovenste luchtwegen, bijv. dentogene sinusitis
7. neurosen, bijv. hyperventilatiesyndroom.

Komen de onder a en b genoemde symptomen voor in combinatie met een aandoening als onder 1 t/m 7 genoemd, dan dient de patient toch beschouwd te worden als tevens lijdend aan CARA, indien vaststaat dat de onder a en b genoemde symptomen reeds aanwezig waren vóór een dergelijke omschreven ziekte tot het optreden van deze symptomen aanleiding gegeven kan hebben. Slechts indien het evident is dat de CARA-symptomen zuiver en alleen te verklaren zijn door het bestaan van een dergelijke omschreven ziekte, wordt de patient niet tot de CARA-groep gerekend. Het zal niet steeds gemakkelijk zijn hierover tot een beslissing te komen. Men kan echter uitgaan van de stelregel dat, indien de onder a en b genoemde verschijnselen reeds bestonden vóór een dergelijk omschreven ziekte zich gemanifesteerd heeft, dan wel vóór deze ziekte redelijkerwijs tot het optreden van CARA-symptomen aanleiding gegeven kan hebben, deze patienten zeker als CARA-lijdens beschouwd mogen worden, zij het dat hun CARA gecompliceerd is door een andere ziekte van het respiratie apparaat.

Dat deze combinaties vaak voorkomen en/of dat het beloop van gecompliceerde ziekten wordt beïnvloed door een prae-existest CARA moge o.a. blijken uit de gegevens van VAN GEUNS (1956) en KREUKNIET (1959) betreffende de longtuberculose, van TEN HAVE (1958), DE VRIES (1958) en WITKOP (1962) betreffende respectievelijk de M. Besnier Boeck, pneumoconiose en longfibrose en voor het longcarcinoom uit de gegevens van ROUING (1959) en v. d. WAL (1964).

Voor de argumentatie voor het gebruik van de term CARA verwijzen we naar ORIE c.s. (1961). Indien men de afzonderlijke ziektebeelden toch om een of andere reden wil onderbrengen onder de gangbare klinische termen, dan kan dit het best volgens de in tabel 1 gegeven criteria, gemodificeerd naar FLETCHER (1959).

*Tabel 1 – Klinische Beelden binnen de CARA (gemodificeerd naar FLETCHER c.s. (1959))*

	Hoesten en/of opgeven van sputum	Bronchusobstructie	
		reversibel	irreversibel
Chronische Bronchitis <sup>1</sup>	+	0	0
Astma Bronchiale	0 (±)	+	0
Emphyseem <sup>1</sup>	0 (±)	0	+
Chronische Astmatische Bronchitis	+	+	0
Chronische Bronchitis met Emphyseem	+	0	+
Chronische Astmatische Bronchitis met Emphyseem	+	+	+

<sup>1</sup> In Nederland zeldzaam

Het al dan niet aanwezig zijn van een aantal gemeenschappelijke fundamentele kenmerken blijkt uit tabel 2, waarbij we tevens nog een overzicht vinden van de voornaamste klinische symptomen en de invloed van leeftijd en geslacht op de presentatie van de afzonderlijke ziektebeelden.

*Tabel 2 – Klinische beelden binnen de CARA. Overzicht over de voornaamste symptomatologie, voorkomen van gemeenschappelijke kenmerken en invloed van leeftijd en geslacht.*

	Astma bronchiale	Chronische astmatische bronchitis	Emphyseem
Dyspnoe	aanvallen	perioden van langere duur (enkele dagen tot enkele weken)	steeds aanwezig, vooral bij inspanning
Hoest	±	+	±
Sputum	±	+	±
Symptoomvrije intervallen	+	—	—
Leeftijd	jong volwassenen	alle, doch vooral <8 en >40 jaar	> 40 jaar
Geslacht	♂ = ♀	♂ > ♀	♂ > ♀
Pos. Familie anamnese <sup>1</sup>	Frequent	Frequent	Frequent
Eosinofielen in bloed	++	+	±
in sputum	++	+	±
Pos. allergietests	++	±	±
Verhoogde reactie van het bronchiale systeem op bronchus verwijdende middelen	++	+	±
Verhoogde reactie van het bronchiale systeem op histamine en acetylcholine	±	++	++
Luchtweginfecties	veelvuldig secundair	veelvuldig secundair	veelvuldig secundair
++ veelvuldig aanwezig      + aanwezig      ± al dan niet aanwezig			

<sup>1</sup> Voorkomen bij familieleden in de eerste graad van astma bronchiale, astmatische bronchitis, hooikoorts, rhinitis vasomotorica, dauwworm en constitutioneel eczeem.

Wanneer we in het hierna volgende gemakshalve de term CARA (astma) gebruiken, dient dit om hiermee aan te geven dat we die CARA beelden bedoelen waarbij de wisselende benauwdheidsklachten op de voorgrond staan. Hieronder vallen dus in het algemeen het astma bronchiale en de chronische astmatische bronchitis.



## BIJNIERSCHORSSTEROIDEN, IN HET BIJZONDER CORTICOSTERON EN CORTISOL

### A. Nomenclatuur

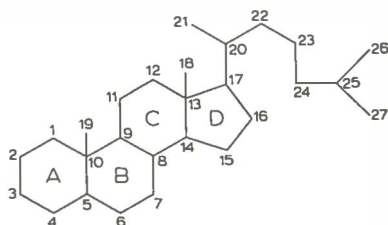
Onder de naam *steroiden* worden verschillende groepen chemisch verwante stoffen samengevat, die allen de *perhydrocyclopentenophenantreen* kern van de sterolen bevatten. De chemische structuur van deze kern werd na moeizame onderzoeken sinds ca. 1900 door Windaus en Wieland tenslotte in 1932 door Rosenheim en King definitief vastgesteld (fig. 1).



Figuur 1 – *Perhydrocyclopentenophenantreen* kern

Naast de eigenlijke sterolen (o.a. cholesterol, stigmasterol) omvat de groep steroiden o.a. ook de bijnierschors hormonen, geslachtshormonen, galzuren en hartglycosiden.

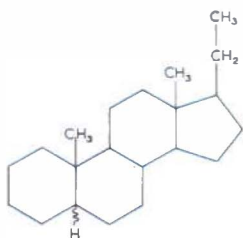
Voor de nomenclatuur der steroiden baseren we ons op de regels, samengesteld op het Congres van de Ciba Foundation te Londen in 1950, enigszins gewijzigd te Zürich in 1955, zoals deze door KLYNE (1957) werden weergegeven. Als basis wordt hierbij uitgegaan van het *steroidskelet*, een verzadigde koolwaterstofverbinding, waarvan alle C-atomen een vast nummer hebben:



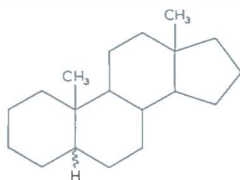
Hiervan afgeleid zijn een aantal basisstructuren, eveneens verzadigde koolwaterstoffen, die ten grondslag liggen aan de naamgeving van de

verschillende *steroidgroepen*. Voor ons betoog zijn hiervan de voor-  
naamste:

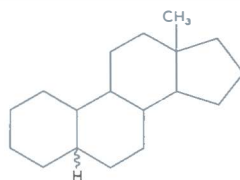
<i>Basisstructuur</i>	<i>aantal C-atomen</i>	<i>steroidgroep</i>
pregnaan	21	corticosteroiden
androstaan	19	androgenen
oestraan	18	oestrogenen



pregnaan



androstaan



oestraan

De biologisch actieve steroiden kenmerken zich door het voorkomen van één of meerdere dubbele bindingen in het steroidskelet en doordat bepaalde H-atomen vervangen zijn door substituenten, meest hydroxylgroepen of dubbel gebonden zuurstofatomen. In het laatste geval ontstaan dus carbonylgroepen. Bijna alle bekende steroiden met carbonylgroepen zijn ketonen (C-atoom secundair, dus met beide vrije valenties aan andere C-atomen gebonden). Aldehyden (C-atoom primair, dus alleen  $C_{18}$ ,  $C_{19}$  en aan het eind van de zijketen) komen, behalve het aldosteron, weinig voor. De specifieke eigenschappen van de verschillende steroiden worden bepaald door de aard, plaats en het aantal van de substituenten en door de stereochemische configuratie van het molecuul. In de nomenclatuur worden deze veranderingen van de basisstructuur weergegeven volgens bepaalde regels.

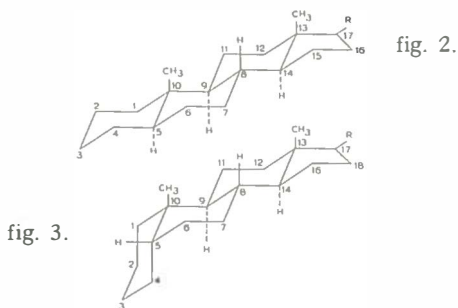
De *positie* van de substituenten wordt weergegeven door de nummers van de C-atomen waaraan deze gebonden zijn. Voor de weergave van de ligging boven het vlak van het steroidskelet (dat wil zeggen aan dezelfde zijde als de methylgroepen aan  $C_{10}$  en  $C_{13}$ ) of er onder, gelden de volgende regels:

<i>Plaats</i>	<i>in nomenclatuur</i>	<i>in structuurformule</i>
boven	$\beta$	
onder	$\alpha$	
onbekend	$\xi$	

Van praktische betekenis voor de stereochemische configuratie van het molecuul is de ligging van het aan  $C_5$  gebonden H-atoom. Is dit onder het vlak van het skelet gelegen (dus in de  $\alpha$ -positie), dan is de

verbinding tussen ring A en B een zogenaamde *trans*-verbinding, zoals dit steeds het geval is met de verbinding tussen ring B en C en tussen ring C en D (fig. 1).

Ligt daarentegen het H-atoom aan C<sub>5</sub> boven het vlak van het skelet (dus in de  $\beta$ -positie), dan hebben we tussen ring A en B een zogenaamde *cis*-verbinding (fig. 2).



Figuur 2 – 5 $\alpha$ -(A/B-trans)-steroid

Figuur 3 – 5 $\beta$ -(A/B-cis)-steroid

De positie van het H-atoom aan C<sub>5</sub> wordt dan ook steeds in de nomenclatuur weergegeven:

	<i>nieuwe naam</i>	<i>oude naam</i>
5 $\alpha$ -configuratie	5 $\alpha$ -pregnaan	allo-pregnaan
	5 $\alpha$ -androstaan	androstaan
5 $\beta$ -configuratie	5 $\beta$ -pregnaan	pregnaan
	5 $\beta$ -androstaan	aetiocholaan

Ook op andere plaatsen is stereoisomerie uiteraard mogelijk, met name bij de aanwezigheid van hydroxylgroepen. Enkele van de meest voorkomende posities zijn:

eventuele hydroxylgroepen aan C<sub>11</sub> zijn altijd in de 11 $\beta$ -positie  
 eventuele hydroxylgroepen aan C<sub>17</sub> zijn altijd in de 17 $\alpha$ -positie  
 eventuele hydroxylgroepen aan C<sub>20</sub> zijn of in de 20 $\alpha$ - of in de 20 $\beta$ -positie (vergelijk cortol en  $\beta$ -cortol).

De *aard* van de verschillende substitutiegroepen wordt weergegeven door aan de basisstructuur een aantal praefixen en suffixen toe te voegen. De meest voorkomende zijn:

		<i>praefix</i>	<i>suffix</i>
dubbele binding	$\begin{array}{c}   \\ \text{C}=\text{C} \\   \end{array}$	$\Delta^1$	een
alcoholgroep	$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{OH} \\   \end{array}$	hydroxy	ol
carbonylgroep	$\begin{array}{c}   \\ \text{C}=\text{O} \\   \end{array}$	oxo (keto <sup>1</sup> )	on
aldehydgroep	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \end{array}$		al

<sup>1</sup> oude nomenclatuur

De aanwezigheid van één of meerdere dubbele bindingen wordt in de nieuwe nomenclatuur dus steeds weergegeven door een suffix ('een'). Is hiernaast één substitutiegroep aanwezig, dan wordt dit eveneens met een suffix weergegeven. Bij meerdere substitutiegroepen wordt één als suffix, de overige als praefix(en) aangegeven. Voor het kiezen welke substitutiegroep in dit geval als suffix wordt genomen geldt als prioriteitsregel: aldehyd-, keton-, alcoholgroep (al-on-ol).

In het algemeen zijn de namen van de meest voorkomende *corticosteroiden* dus als volgt opgebouwd (met tussen haakjes de oude nomenclatuur):

- wanneer een dubbele binding ( $\text{C}_4\text{-C}_5$ ), hydroxyl- en carbonylgroepen aanwezig zijn:  
'...hydroxy-pregn-4-een-...-on' ( $\Delta^4$ -pregneen-...-ol-...-on)
- wanneer er hydroxyl- en carbonylgroepen zijn, doch geen dubbele binding:  
'...hydroxy-5 $\alpha$ -pregnaan-...-on' (allopregnaan-...-ol-...-on)  
'...hydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-...-on' (pregnaan-...-ol-...-on)
- wanneer er alleen hydroxylgroepen zijn:  
'5 $\alpha$ -pregnaan-...-ol' (allopregnaan-...-ol)  
'5 $\beta$ -pregnaan-...-ol' (pregnaan-...-ol)

De namen van de meest voorkomende *androgenen* zijn op overeenkomstige wijze opgebouwd rond de kern:

androst-4-een	( $\Delta^4$ -androstaan)
5 $\alpha$ -androstaan	(androstaan)
5 $\beta$ -androstaan	(aetiocholaan)

Naast de aldus gevormde *systematische* namen worden voor het spraakgebruik veelal eenvoudiger *triviale* namen toegepast. De voornaamste hormonen hebben hierbij een eigen naam (cortisol etc.) De triviale namen voor verwante verbindingen worden hieruit meestal afgeleid door toevoeging van praefixen. Enkele van de voornaamste hiervoor gebruikte praefixen zijn:

allo	voor aanduiding van de 5 $\alpha$ -configuratie (afkomstig van de oude nomenclatuur, bijv. allo-pregnaan, allo-tetrahydrocortisol)
epi	geeft de inversie van een substituent weer (bijv. epi-androsteron voor de 3 $\beta$ -hydroxy-isomeer van androsteron)
dehydro	a) wanneer 2 H-atomen van naast elkaar gelegen C-atomen zijn afgesplitst, waardoor een dubbele binding is ontstaan (bijv. dehydroepiandrosteron, waarbij de H-atomen van C <sub>5</sub> en C <sub>6</sub> zijn afgesplitst), b) by oxydatie van een -OH-groep tot =O (bijv. 11-dehydrocorticosteron, (Compound A))
desoxo	wanneer het O-atoom van een oxo (=keto)groep is vervangen door 2 H-atomen (CO $\rightarrow$ CH <sub>2</sub> )
desoxy	wanneer een hydroxylgroep is vervangen door een H-atoom (COH $\rightarrow$ CH) (in de Engelse literatuur wordt vaak de term deoxo respectievelijk deoxy gebruikt)
dihydro	wanneer aan een dubbele binding 2 H-atomen zijn toegevoegd (bijv. dihydrocortisol, waarbij de dubbele binding in de A-ring van cortisol is gereduceerd)
tetrahydro	wanneer naast reductie van de dubbele binding in de A-ring tevens reductie van de 3-oxogroep heeft plaats gehad (bijv. tetrahydrocortisol)
nor	wanneer een methylgroep (meestal C <sub>19</sub> ) is afgesplitst (bijv. nortestosteron)

Een overzicht over de in dit werk gebruikte systematische en triviale namen, samen met een aantal synoniemen, is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 – Nomenclatuur van de in deze studie vermelde steroiden

GEBRUIKTE NAMEN	SYSTEMATISCHE NAMEN EN SYNONIEMEN
Cortisol	11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3, 20-dion hydrocortison 17-hydroxycorticosteron compound F (Kendall) $\Delta^4$ -pregneen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-dion
Corticosteron	11 $\beta$ , 21-dihydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3, 20-dion compound B (Kendall) $\Delta^4$ -pregneen-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-dion
Aldosteron	11 $\beta$ , 21-dihydroxy-3, 20-dioxo-pregn-4- <i>een</i> -18- <i>al</i> electrocortine $\Delta^4$ -pregneen-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-dion-18- <i>al</i>
Cortison	17 $\alpha$ , 21-dihydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3, 11, 20-trion 17-hydroxy-11-dehydrocorticosteron compound E (Kendall) substance F (Reichstein) $\Delta^4$ -pregneen-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 11, 20-trion
11-Dehydrocorticosteron	21-hydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3, 11, 20-trion compound A (Kendall) $\Delta^4$ -pregneen-21-ol-3, 11, 20-trion
Desoxycortisol	17 $\alpha$ , 21-dihydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3, 20-dion 11-desoxy-17-hydroxycorticosteron 17-hydroxydesoxycorticosteron 11-desoxycortison substance S (Reichstein) $\Delta^4$ -pregneen-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-dion
Desoxycorticosteron	21-hydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3, 20-dion cortexon $\Delta^4$ -pregneen-21-ol-3, 20-dion
Reichstein's E	11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-tetrahydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3- <i>on</i> substance E (Reichstein) $\Delta^4$ -pregneen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-tetrol-3- <i>on</i>
Reichstein's U	17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-trihydroxy-pregn-4- <i>een</i> -3, 11-dion substance U (Reichstein) $\Delta^4$ -pregneen-17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-triol-3, 11-dion
Dihydrocortisol	11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-3, 20-dion $H_2F$
Tetrahydrocortisol	3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-20- <i>on</i> $H_4F$
Allo-tetrahydrocortisol	3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahydroxy-5 $\alpha$ -pregnaan-20- <i>on</i> allo- $H_4F$
Dihydrocortison	17 $\alpha$ , 21-dihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-3, 11, 20-trion $H_2E$

Tetrahydrocortison	3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-11, 20-dion H <sub>4</sub> E
Tetrahydrocorticosteron	3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-20-on H <sub>4</sub> B
Allo-tetrahydrocorticosteron	3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-trihydroxy-5 $\alpha$ -pregnaan-20-on allo-H <sub>4</sub> B
Tetrahydro-11-dehydrocorticosteron	3 $\alpha$ , 21-dihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-11, 20-dion H <sub>4</sub> A
Tetrahydrodesoxycortisol	3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-20-on H <sub>4</sub> S
Tetrahydrodesoxycorticosteron	tetrahydro-17-hydroxydesoxycorticosteron 3 $\alpha$ , 21-dihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-20-on H <sub>4</sub> DOC
Cortol	5 $\beta$ -pregnaan-3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ , 21-pentol 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ , 21-pregnaanpentol
$\beta$ -Cortol	5 $\beta$ -pregnaan-3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-pentol
Cortolon	3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ , 21-tetrahydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-11-on 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ , 21-pregnaantetrol-11-on
$\beta$ -Cortolon	3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ -21-tetrahydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-11-on
Pregnenolon	3 $\beta$ -hydroxy-pregn-5-een-20-on $\Delta^6$ -pregneen-3 $\beta$ -ol-20-on
Progesteron	pregn-4-een-3, 20-dion $\Delta^4$ -pregneen-3, 20-dion
17-Hydroxyprogesteron	17 $\alpha$ -hydroxy-pregn-4-een-3, 20-dion $\Delta^4$ -pregneen-17 $\alpha$ -ol-3, 20-dion
Pregnaandiol	5 $\beta$ -pregnaan-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -diol
Pregnaantriol	5 $\beta$ -pregnaan-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -triol
Dehydroepiandrosteron	3 $\beta$ -hydroxy-androst-5-een-17-on dehydroisoandrosteron $\Delta^5$ -pregneen-3 $\beta$ -ol-17-on
Androsteendion	androst-4-een-3, 17-dion $\Delta^4$ -androsteen-3, 17-dion
11 $\beta$ -Hydroxyandrosteendion	11 $\beta$ -hydroxy-androst-4-een-3, 17-dion $\Delta^4$ -androsteen-11 $\beta$ -ol-3, 17-dion
Adrenosteron	androst-4-een-3, 11, 17-trion $\Delta^4$ -androsteen-3, 11, 17-trion
Testosteron	17 $\beta$ -hydroxy-androst-4-een-3-on $\Delta^4$ -androsteen-17 $\beta$ -ol-3-on
Aetiocholanolon	3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstaan-17-on aetiocholaan-3 $\alpha$ -ol-17-on
11 $\beta$ -Hydroxyaetiocholanolon	3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -androstaan-17-on aetiocholaan-3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -diol-17-on
11-Oxo aetiocholanolon	3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstaan-11, 17-dion 11-keto-aetiocholanolon aetiocholaan-3 $\alpha$ -ol-11, 17-dion

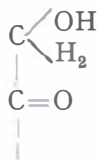
Androsteron	3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstaan-17-on androstaan-3 $\alpha$ -ol-17-on
11 $\beta$ -Hydroxyandrosteron	3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihydroxy-5 $\alpha$ -androstaan-17-on androstaan-3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -diol-17-on
11-Oxoandrosteron	3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstaan-11, 17-dion 11-keto-androsteron androstaan-3 $\alpha$ -ol-11, 17-dion
Oestradiol	oestra-1,3,5(10),-trien-3, 17 $\beta$ -diol
Oestriol	oestra-1,3,5(10),-trien-3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol
Oestron	3-hydroxy-oestra-1,3,5(10)-trien-17-on
ACTH	corticotropin adrenocorticotroop hormoon

Bepaalde structuren in het molecuul worden wel weergegeven door een aparte naam, namelijk:

$\alpha$ ,  $\beta$ -onverzadigde ketongroep kenmerkende configuratie in ring A voor alle biologisch actieve corticosteroiden (3-oxo-4-eengroep, in de oude nomenclatuur  $\Delta^4$ -3-ketogroep)

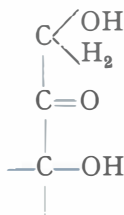


$\alpha$ -ketolgroep



kenmerkende zijketen aan C<sub>17</sub> voor alle biologisch actieve corticosteroiden

dihydroxy-acetongroep



C<sub>17</sub> zijketenstructuur bij bepaalde biologische actieve corticosteroiden (o.a. cortisol, cortison)

Naast hun betekenis voor de biologische activiteit van het steroid spelen deze groepen ook een voorname rol bij de chemische en fysisch-



chemische eigenschappen van het molecuul. Hiervan wordt o.a. voor identificatie en bij verschillende bepalingswijzen gebruik gemaakt (zie aldaar).

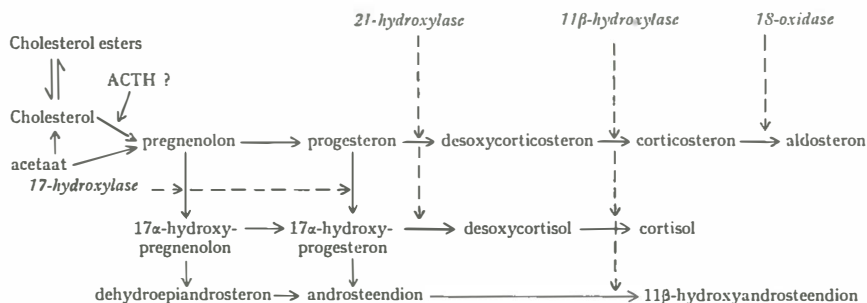
## B. Algemeen overzicht over de stofwisseling

1. biosynthese
2. hormonen in het bloed
3. toestand van de circulerende hormonen
4. metabolisme
5. plaats van productie
6. plaats van metabolisme

### 1. BIOSYNTHESE

Deze is uitvoerig bestudeerd met behulp van bijnierschors doorstromingsproeven (runderbijniere) door Pincus en medewerkers (o.a. HECHTER en PINCUS 1954, PINCUS 1955). Later werden de gevonden gegevens grotendeels bevestigd en aangevuld door incubatieproeven met bijnierschorscoupes, -homogenaten en -celpartikels (zie o.a. GRANT 1960).

De resultaten van deze onderzoeken kunnen, sterk vereenvoudigd, in het volgende schema worden weergegeven:



### 2. HORMONEN IN HET BLOED

In het *bijniervenebloed* van operatiepatienten (meest bijnierextirpatie wegens prostaat- of mammacarcinoom) zijn een groot aantal steroiden met grote waarschijnlijkheid, cortisol en corticosteron met zekerheid geïdentificeerd. Ten dele zijn deze steroiden te beschouwen als de eigenlijke hormonen, ten dele als precursors (die overigens wel degelijk een hormonale werking kunnen hebben).

De gevonden *corticosteroiden* zijn:

cortisol (ROMANOFF c.s. 1953, LOMBARDO c.s. 1959)

corticosteron (ROMANOFF c.s. 1953, LOMBARDO c.s. 1959)

en hun precursors:

progesteron (SHORT 1960)

17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (LOMBARDO c.s. 1959, SHORT 1960)

desoxycortisol (= substance S) (TOUCHSTONE c.s. 1959, LOMBARDO c.s. 1959).

De gevonden *androgenen* zijn:

11 $\beta$ -hydroxyandrostenedion (ROMANOFF c.s. 1953, LOMBARDO c.s. 1959, SHORT 1960)

androstenedion (SHORT 1960)

dehydroepiandrosteron (LOMBARDO c.s. 1959, SHORT 1960)

*Oestrogenen* zijn tot dusver niet in bijniervenebloed aangetroffen (o.a. SHORT 1960).

De bijnierschors produceert dus een staalkaart van hormonen waarvan het patroon zich waarschijnlijk onder bepaalde physiologische en pathologische omstandigheden zal kunnen wijzigen. Het is uiteraard de vraag in hoeverre dit reeds tot uiting is gekomen bij de patienten waarbij bijniervenebloed werd verzameld (operatie 'stress', bij Short nog voorafgegaan door ACTH-toediening). Met name geldt dit voor de aanwezigheid van de precursors in het bloed ('overloop'?).

In het *perifere bloed* zijn tot dusverre van de corticosteroiden met vrijwel volledige zekerheid aangetoond:

cortisol (BUSH & SANDBERG, 1953)

corticosteron (PETERSON, 1957)

aldosteron (SIMPSON & TAIT, 1955)

### 3. TOESTAND VAN DE CIRCULERENDE HORMONEN

De in het plasma aanwezige actieve corticosteroiden zijn voor een groot deel aan eiwitten gebonden (evenals het schildklierhormoon, oestrogenen en androgenen). In totaal bloed speelt ook de binding aan erythrocyten een rol.

De *eiwitbinding* van corticosteroiden werd op verschillende wijzen bestudeerd en wel door middel van

1. evenwichtsdijsylyse (o.a. DAUGHADAY 1958; SLAUNWHITE & SANDBERG 1959)
2. ultrafiltratie (CHEN c.s. 1961)
3. zuigdijsylyse (DOE c.s. 1960)

MILLS c.s. (1960) en PETERSON c.s. (1960) vonden met de ultrafiltratie techniek volgens Chen, dat bij 37°C *in vitro* aan plasma toegevoegd cortisol tot een concentratie van ca 20 µg% voor 90-95% aan eiwit wordt gebonden. Bij 4°C was de binding zelfs vrijwel volledig (DAUGHADAY 1958; SLAUNWHITE & SANDBERG 1959). Bij hogere concentraties neemt de binding, bij 37° gemeten, af en nadert bij ca. 60 µg% die van een albumine oplossing (ca. 70% binding).

Uit de genoemde studies blijkt dat er in het bloed 2 eiwitten aanwezig zijn, die cortisol en corticosteron kunnen binden namelijk:

- a. een in de α-globulinefractie aanwezig eiwit (waarschijnlijk een glycoproteïne) dat een sterke affiniteit, maar een vrij kleine capaciteit heeft. Slaunwhite & Sandberg stellen voor dit de naam 'transcortin' te geven.
- b. het serumalbumine, dat een geringe affiniteit, doch een grote capaciteit heeft.

Ultrafiltratie- (MILLS c.s. 1960) en zuigdialyse- (DOE c.s. 1960) studies wezen er inderdaad op dat *in vivo* c.s. 90-95% van het in het plasma aanwezige cortisol aan eiwit gebonden voorkomt. Uiteraard moet hierbij rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat tijdens de ultrafiltratie, respectievelijk dialyse een verschuiving van het evenwicht tussen niet en wel eiwit gebonden steroïd kan zijn opgetreden.

Over de belangrijke invloed van oestrogenen en de waarschijnlijkheid dat alleen het niet eiwitgebonden steroïd biologisch actief is zie bladzijde 39.

De in het plasma aanwezige oestrogenen en testosteron zijn waarschijnlijk alleen aan albumine gebonden (zie SLAUNWHITE 1960).

In totaal bloed blijkt ook een belangrijk percentage van het cortisol aan/in de *erythrocyten* te zijn gebonden. Zo vonden PETERSON s.c. (1955) dat 20-25% van *in vitro* aan bloed toegevoegd cortisol-4-C<sup>14</sup> in de cellen dringt. WU en MASON (1958) vonden 12-25% van het in totaal bloed aanwezige cortisol aan cellen gebonden, MIGEON c.s. (1959) gemiddeld 25%.

#### 4. METABOLISME

##### *Algemeen overzicht*

De biologisch actieve corticosteroiden bezitten in de A-ring een α,β-onverzadigde-ketongroep (3-oxo-4-eengroep) en zijn slecht in water oplosbaar. In het bloed komen ze grotendeels aan eiwit gebonden voor (zie boven) en worden als zodanig slechts voor een klein deel in de urine uitgescheiden.

In de weefsels, o.a. in de lever, hebben echter belangrijke stofwisselingsprocessen plaats, waarbij verbindingen met een verzadigde A-ring en een C<sub>3</sub>-OH groep ontstaan. In de lever worden deze met glu-

curonzuur of zwavelzuur geconjugeerd. De zo gevormde verbindingen circuleren vrij in het bloed en worden snel in de urine uitgescheiden.

De voornaamste stofwisselingsprocessen zijn (zie o.a. DORFMAN 1955, SOFFER c.s. 1960, ook bij VERMEULEN 1960):

- I reductie van de dubbele binding in ring A (met vorming van een dihydroverbinding) en reductie van de C<sub>3</sub>-oxo- tot hydroxylgroep (meestal in de  $\alpha$ -positie)
- II reductie van de C<sub>20</sub>-oxo- tot hydroxylgroep (die in de  $\alpha$ - of  $\beta$ -positie gelegen kan zijn),
- III afsplitsing van de zijketen aan C<sub>17</sub> waardoor een 17-oxoverbinding ontstaat,
- IV conjugatie, meestal van de C<sub>3</sub>-hydroxylgroep, met glucuronzuur of zwavelzuur.

De steroidkern als zodanig wordt waarschijnlijk niet afgebroken (HELLMAN c.s. 1954).

De na I t/m III ontstane metabolieten, zijn evenals de actieve steroiden met vetoplosmiddelen uit bloed en urine te extraheren en vormen de groep zogenaamde 'vrije' steroiden. De na IV ontstane 'geconjugeerde' steroiden zijn met waterige oplosmiddelen te extraheren.

### *A. Afbraak van de corticosteroiden*

#### a. Cortisol en cortison

a. De afbraak van *cortisol* en *cortison* geschiedt in principe op de volgende wijze:

- I de reductie van de  $\alpha,\beta$ -onverzadigde ketongroep in de A-ring (3-oxo-4-eengroep) geeft voornamelijk aanleiding tot het ontstaan van 5 $\beta$ -pregnaanverbindingen, waarvan in de urine zijn aangetoond
  - tetrahydrocortisol (BURSTEIN c.s. 1953, RICHARDSON c.s. 1955),
  - tetrahydrocortison (BURSTEIN c.s. 1953, RICHARDSON c.s. 1955),
  - allo-tetrahydrocortisol (5 $\alpha$ -pregnaan) (ROMANOFF c.s. 1957).
- II door reductie van de C<sub>20</sub>-oxogroep (na stap I) ontstaan:
 

– cortol	(11 $\beta$ -OH, 20 $\alpha$ -OH)	}	in de urine aangetoond door FUKUSHIMA c.s. (1955)
– $\beta$ -cortol	(11 $\beta$ -OH, 20 $\beta$ -OH)		
– cortolone	(11=O, 20 $\alpha$ -OH)		
– $\beta$ -cortolone	(11=O, 20 $\beta$ -OH)		
- III na afsplitsing van de zijketen aan C<sub>17</sub> ontstaan volgens BURSTEIN c.s. (1953) en SANDBERG c.s. (1957) voornamelijk derivaten met de 5 $\beta$ -configuratie (5 $\beta$ -androstaan- of in de oude nomenclatuur aetiocholaanverbindingen) evenals dit dus het geval is bij de C<sub>21</sub>-metabolieten. De afbraakprodukten van de 11-oxo- en 11 $\beta$ -hydroxyandrogenen hebben daarentegen meestal een 5 $\alpha$ -configuratie (zie hieronder). Dit wijst er volgens DORFMAN (1955) op dat de reductie

van de 3-oxo-4-eengroep plaats vindt vóór afsplitsing van de zijketen aan C<sub>17</sub>.

De voornaamste metaboliëten zijn dus:

- 11 $\beta$ -hydroxyaëtiocholanolon
- 11-oxoaëtiocholanolon.

b. De afbraak van *corticosteron*. geschiedt waarschijnlijk op analoge wijze, waarbij echter voornamelijk C<sub>21</sub>-metaboliëten ontstaan.

Volgens WOLFSON c.s. (1952), THORN c.s. (1953) en RICHARDSON c.s. (1955) draagt corticosteron weinig bij tot de vorming van 17-oxosteroiden (wel zou corticosteron volgens Wolfson c.s. bijdragen tot de vorming van Pettenkoferchromogenen, mogelijk dehydroëpiandrosteron).

De voornaamste metaboliëten zijn hier (RICHARDSON c.s. 1955):

- tetrahydrocorticosteron,
- allo-tetrahydrocorticosteron,
- tetrahydro-11-dehydrocorticosteron (tetrahydro A).

c. Als afbraakprodukt van 11-*desoxycortisol* (Substance S) werd tetrahydro S in de urine gevonden (ROSSELET c.s. 1954, TOUCHSTONE c.s. 1957).

### B. Afbraak van de androgenen

Daar de corticosteroiden en de androgenen gedeeltelijk dezelfde of nauw verwante afbraakprodukten hebben, is het noodzakelijk ook de stofwisseling van de androgenen in het kort in onze beschouwingen te betrekken. Dit temeer daar een belangrijk deel van de androgenen in de bijnier wordt gevormd.

- a. *testosteron* en *androsteëndion* worden beide afgebroken tot androsteron en aëtiocholanolon (in een verhouding van ca. 1 : 1,5 à 2 volgens DORFMAN 1954),
- b. *adrenosteron* en 11 $\beta$ -*hydroxyandrosteëndion*, die evenals cortison en cortisol onderling verwisselbaar, zijn vormen voornamelijk 5 $\alpha$ -pregnaanderivaten (DORFMAN 1954).

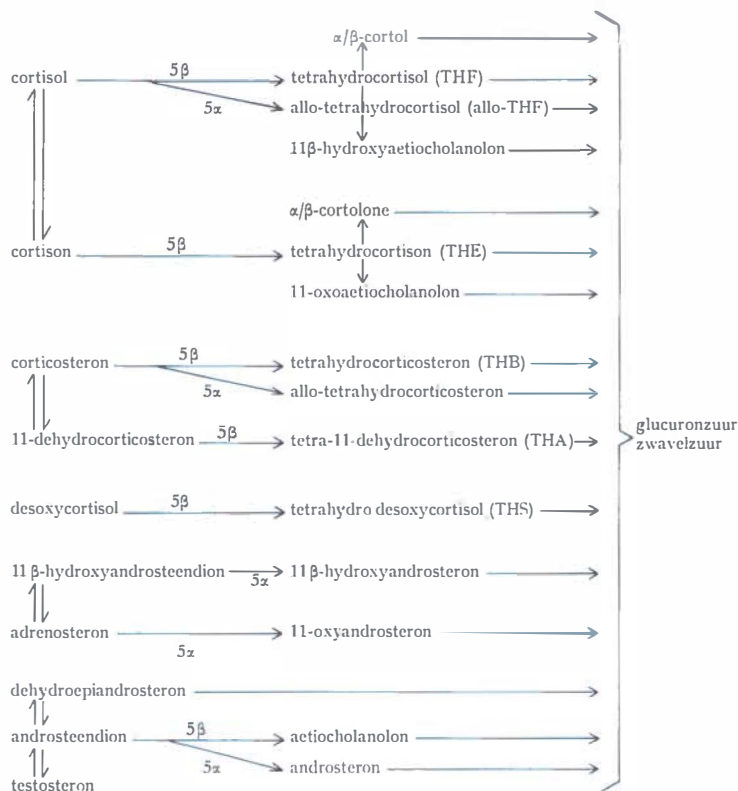
De 11-oxofunctie blijft gehandhaafd. De voornaamste metaboliëten zijn dus 11 $\beta$ -hydroxyandrosteron en 11-oxoandrosteron.

- c. *dehydroëpiandrosteron* wordt gedeeltelijk onveranderd uitgescheiden, gedeeltelijk via androsteëndion omgezet in androsteron en aëtiocholanolon.

Een schematisch overzicht over de stofwisseling is weergegeven in fig. 4.

Bij de beoordeling van het 17-oxosteroiden diagram moet er wel rekening mee worden gehouden dat het ontstaan van 5 $\alpha$ - of 5 $\beta$ -isomeren

*Figuur 4* – Overzicht van de voornaamste stofwisselingsprocessen van corticosteroiden en androgenen



een dynamisch verschijnsel is. Zo vonden GALLAGHER c.s. (1954) dat de  $5\alpha/5\beta$  verhouding zich in de loop van de tijd wijzigt tijdens toediening van een bepaald steroid. Ook andere invloeden spelen waarschijnlijk een rol (BRADLOW c.s. 1956, invloed van trijodothyronine toediening).

## 5. PLAATS VAN PRODUKTIE

### *a. Enkele morphologische gegevens over de bijnierschors*

#### Embryologie

De ontwikkeling van de bijnierschors in het embryonale leven begint bij de mens omstreeks de leeftijd van 6 weken (ca. 9 mm) (UOTILA, 1940; CROWDON 1957; zie ook PATTON 1947). Cellen van het coeloom-epitheel, gelegen tussen de dorsale aanhechting van het mesenterium en de aanleg van de gonaden (waarvan het endocriene deel zich even-

eens uit het coeloom epitheel ontwikkelt) gaan prolifereren en migreren naar het nabij gelegen mesenchym. Omstreeks de 8e week heeft de zo gevormde bijnierschors reeds een relatief aanzienlijke grootte en bestaat uit 2 zones. De buitenzone (aanleg van de latere definitieve bijnierschors) bestaat uit weinig gedifferentieerde cellen. De binnenzone, waaruit zich de foetale bijnierschors ontwikkelt, bestaat uit grotere cellen, gescheiden door vrij grote bloedsinussen. Gedurende de 3e maand gaan de cellen van de foetale zone duidelijke histologische tekenen van activiteit vertonen. De bijniereen ontwikkelen zich tijdens het foetale leven snel en bereiken bij de geboorte een totaal gewicht van ca. 3-10 gram, inclusief merg, dus ca. 2,5% van het totale lichaamsgewicht (zie PATTON 1947). De postnatale veranderingen, waarbij vooral de snelle involutie van de foetale zone op de voorgrond staat, komt later bij de bespreking van de leeftijdsinvloed nog ter sprake (zie blz. 103).

### Morphologie van de volwassen bijnierschors

Bij autopsieën bleken de volwassen menselijke bijniereen elk een gewicht te hebben van ca. 5-8 gram (SYMINGTON 1960). Volgens recente observaties, afkomstig van operatief verwijderde bijniereen, zou het normale gewicht daarentegen ca 4 gram zijn (STUDZINSKI c.s. 1963).

In principe zijn 3 concentrische zones aan de bijnierschors te onderkennen en wel van buiten naar binnen (zie o.a. SYMINGTON 1960, 1962):

- a. zona glomerulosa, een smalle zone, bestaande uit vrij kleine cellen met weinig, lipoid bevattend, cytoplasma
- b. zona fasciculata, bij niet geprikkelde bijniereen de breedste zone, bestaande uit grote, in kolommen gerangschikte cellen, met veel, lipoidrijk cytoplasma ('heldere cellen'), gescheiden door smalle bloedcapillairen
- c. zona reticularis, bestaande uit min of meer alveolair gerangschikte kleine cellen met weinig, lipoidarm cytoplasma ('compacte cellen'), gescheiden door dunwandige bloedsinussen.

Terwijl de zona glomerulosa over het algemeen als een vrij constante, smalle zone aanwezig is, wisselt de verhouding tussen de zona fasciculata en zona reticularis sterk. Dit is vooral afhankelijk van de functie toestand van de bijnierschors, waarbij in het algemeen bij prikkeling de breedte van de zona reticularis toeneemt ten koste van de zona fasciculata (zie onder ACTH en stress reactie). Ook bestaat er een duidelijke afhankelijkheid van de leeftijd, vooral wat de breedte van de zona reticularis betreft (zie aldaar).

Chemische en histo-chemische onderzoeken leerden dat de zona reticularis minder veresterd cholesterol bevat dan de zona fasciculata, doch meer enzymen (ribonucleïnezuur, alcalische en zure fosfatasen,

dehydrogenasen van de citroenzuur cyclus) en meer mitochondriën. Vrij cholesterol en 11 $\beta$ -hydroxylase daarentegen komen vrijwel in gelijke mate in beide zones voor (GRIFFITHS c.s. 1963). De betekenis van deze (histo)chemische bevindingen in het kader van de hormoonproductie is nog niet bekend.

#### *b. Hormoonproductie*

Productie van corticosteroiden heeft in alle drie zones plaats. Vrijwel algemeen wordt op klinische gronden aangenomen dat aldosteron in de zona glomerulosa wordt geproduceerd. Ook in het dierexperiment (ratten) vonden AYRES c.s. (1960) door middel van incubatieproeven met bijnierschorscoupes dat aldosteron in de buitenste zone wordt gevormd. Lange tijd bleef onopgelost of de cortisolproductie in de zona fasciculata en/of zona reticularis plaats heeft. Vooral Symington en medewerkers waren aanvankelijk van mening dat cortisol in de zona reticularis wordt gevormd en dat de zona fasciculata de opslagplaats van grondstoffen zou zijn (o.a. SYMINGTON 1960). Recente onderzoeken van dezelfde groep hebben echter aangetoond dat in de ongestimuleerde menselijke bijnierschors zowel in de zona fasciculata als in de zona reticularis cortisol wordt gevormd (GRIFFITHS c.s. 1963). Corticosteron productie heeft eveneens in deze beide zones plaats (GRIFFITHS c.s. 1963) en mogelijk ook de zona glomerulosa (AYRES c.s. 1960, betreft echter experimenten bij ratten). Tenslotte maakten Griffiths c.s. het ook waarschijnlijk dat de bijnierschors androgenen zowel in de zona fasciculata als in de zona reticularis geproduceerd worden.

Het verschil in reactie van de zona reticularis en fasciculata op ACTH en andere prikkels komt later nog ter sprake.

Dougherty en medewerkers benaderden het probleem waar cortisol en corticosteron geproduceerd worden op een geheel andere wijze. Ze wezen erop dat de bijnierschors voor een groot deel bestaat uit cellen met eigenschappen van reticulo-endotheliaal weefsel, hetgeen gezien de mesodermale oorsprong van de bijnierschors niet onbegrijpelijk is. Deze cellen hebben een phagocyterend vermogen, waarvan gebruik werd gemaakt om hen te scheiden van de andere bijnierschorscellen. Ratten bijniere werden namelijk na perfusie met ijzerpartikeltjes fijn gemalen en daarna in een magnetisch veld gebracht. De cellen met phagocyterende eigenschappen konden zo afgezonderd worden van de overige. Na incubatie met progesteron-4-C<sup>14</sup> bleek dat de cortisol productie voornamelijk plaats vond in de phagocyterende cellen. De corticosteron productie was gelijk in de cellen met en zonder phagocyterend vermogen (DOUGHERTY c.s. 1961).



### *Schematische samenvatting:*

<i>Zone</i>	<i>geproduceerde hormonen</i>		
zona glomerulosa	corticosteron	aldosteron	
zona fasciculata	corticosteron	cortisol	androgenen
zona reticularis	corticosteron	cortisol	androgenen

### 6. PLAATS VAN HET METABOLISME

Van groot belang voor de stofwisseling van de corticosteroiden is de lever (o.a. ZONDEK 1955). Dit werd later experimenteel bevestigd door o.a. SCHNEIDER (1957) met weefsel coupes, CASPAR & HECHTER (1957) met leverperfusie proeven, HECHTER c.s. (1957) met leverdoorstroming in situ en door GLENN c.s. (1957) met gehomogeniseerd leverweefsel.

DOUGHERTY c.s. (1961) pasten dezelfde techniek toe als bij de hier boven beschreven produktieproeven om de levercellen te scheiden in reticulo-endotheelcellen en parenchymcellen. Ook hierbij werden na toevoeging van ijzerpartikeltjes beide soorten cellen in een magnetisch veld gescheiden. Incubatie proeven met cortisol, corticosteron en hun 'tetrahydro' derivaten toonden aan dat de reticulo-endotheelcel fracties wel in staat waren de A-ring van het corticosteroidmolecuul te reduceren, doch niet tot conjugatie van de gevormde tetrahydroverbindingen. Dit laatste bleek exclusief gebonden aan de parenchymcellen, die daarentegen relatief weinig vermogen hadden de A-ring te reduceren. Conjugatie van tetrahydroderivaten bleek ook mogelijk in nierweefsel (STEVENS c.s. 1961), waar het vermogen tot A-ring reductie geheel ontbrak.

Het bleek dus dat de lever (parenchymcellen) naast de nieren een centrale plaats inneemt voor de conjugatie van metabolieten van corticosteroiden. De vorming van tetrahydroderivaten is waarschijnlijk geheel aan de lever (reticuloendotheelcellen) gebonden (BERLINER c.s. 1958). Toch kwamen hiernaast aanwijzingen naar voren dat ook elders in het lichaam van mens en dier belangrijke omzettingen, met name van cortisol, plaats hebben (zie o.a. DOUGHERTY c.s. 1961) en wel:

- reductie en oxydatie aan C<sub>11</sub> (o.a. cortisol  $\rightleftharpoons$  cortison)
- reductie aan C<sub>20</sub>
- zijketen oxydatie aan C<sub>17</sub> (met vorming van 17-oxosteroiden)
- reductie van de A-ring tot dihydroverbindingen

Ook TRAVIS & SAYERS (1958) vonden in twee experimenten met hart-longpreparaten van honden dat van physiologische concentraties cortisol-4-C<sup>14</sup> na 100, respectievelijk 75 minuten ongeveer 10% van het cortisol was omgezet in 20- $\beta$ -OH-derivaten. Dit werd nader bevestigd door weefselweekproeven met fibroblasten van muizen (BERLINER & DOUGHERTY 1958) en van mensen (SWEAT, BERLINER,

DOUGHERTY c.s. 1958). Na toediening van cortisol 4-C-<sup>14</sup> bleek omzetting van C<sub>11</sub>=O in C<sub>11</sub>-OH en van C<sub>20</sub>=O in C<sub>20</sub>-OH te zijn opgetreden, ook werd uit de cultuurvloeistof een kleine hoeveelheid steroid met de chromatografische loopsnelheid van corticosteron (ook na acetylering) geïsoleerd.

Fibroblasten in ontstekingsgebieden lijken het vermogen tot reductie en oxydatie van het cortisolmolecuul te missen (DOUGHERTY c.s. 1961, zie ook bij ontsteking). Ook rijpe lymphocyten waren in staat tot reductie en oxydatie aan C<sub>11</sub>, doch slechts in geringe mate tot vorming van C<sub>20</sub>-gereduceerde verbindingen. Dit laatste was wel het geval bij jonge lymphocyten en maligne lymphocyten (DOUGHERTY & BERLINER, 1960).

*Schematische samenvatting (naar Dougherty c.s. 1961).*

	Conjugatie	Ring A reductie	C <sub>11</sub> reductie-oxydatie	C <sub>20</sub> reductie	C <sub>17</sub> zijketen oxydatie
Lever parenchymcellen	++++	++	++	+	++
Nier parenchymcellen	++++	—	++	++	++
Lever reticulo-endotheelcellen	—	++++	++	+++	+++
Lymphocyten	—	—	++++	+ tot ++	++
Fibroblasten	losmazig bindweefsel	++	++++	+++	+++
	ontstekingszone	—	—	—	—
		—	—	—	—

Recente waarnemingen van MURPHY & WEST (1964) wijzen er inderdaad op dat een groot deel van de stofwisselingsprocessen van het cortisolmolecuul buiten de lever plaats vindt en dat ca. 75% van het cortisol als metabolieten de lever bereikt (waar dan verdere reductie en conjugatie plaats kan hebben).

### C. Bepalingsmethoden in bloed en urine

#### 1. BIOLOGISCHE METHODEN

Deze berusten op de aanwezigheid van biologisch actief materiaal in urine of bloed. Na extractie kan het effect hiervan bij proefdieren vergeleken worden met dat van een reeks standaardoplossingen.

Zo berust o.a. de bepaling van glucocorticoiden volgens VENNING

c.s. (1946) op de invloed hiervan op het glycogeen gehalte van de lever.

Deze methoden zijn echter zeer tijdrovend en kostbaar en daardoor geheel verdrongen door de chemische.

## 2. CHEMISCHE METHODEN

### *Algemeen*

De meeste chemische bepalingsmethoden berusten in principe op 5 stappen:

- a. *hydrolyse* van de geconjugeerde steroiden. Dit kan op 2 manieren geschieden, namelijk enzymatisch, door middel van  $\beta$ -glucuronidase, waarbij de glucuronzuur conjugaten vrij komen, of door zure hydrolyse, waarbij ook de zwavelzuurconjugaten vrij gemaakt worden.
- b. *extractie* van vrije of vrij gemaakte steroiden, met vetoplosmiddelen als chloroform, dichloormethaan, aether, ethylacetaat e.d. Ook kunnen met butanol zowel de vrije (al dan niet eiwit gebonden) als de geconjugeerde steroiden (dus zonder hydrolyse) samen geëxtraheerd worden.
- c. *zuivering* van het extract, meest door vloeistof partitie of kolom chromatografie.
- d. eventueel *scheiding* van de te meten steroiden door middel van kolom- of papier chromatografie.
- e. *kwantitatieve bepaling*. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de chemische of fysische eigenschappen van bepaalde actieve configuraties van het molecuul. De voornaamste van deze eigenschappen zijn:
  1. een 17-oxo-verbinding stelt de naastgelegen 16-methylgroep in staat in alcalisch milieu te reageren met m-dinitrobenzeen, waarbij een violette kleur ontstaat (*Zimmerman reactie*)
  2. een  $\alpha$ -ketol zijketen heeft een sterk *reducerend* vermogen.
  3. een  $\alpha$ -ketol- of  $\alpha$ -glycol groep kan door oxydatie met perijoodzuur *formaldehyde* afsplitsen.
  4. de dihydroxy-acetongroep zoals die dus o.a. bij cortisol voorkomt, geeft met phenylhydrazine in sterk zwavelzuur een kleurreactie, die kan worden gebruikt voor de bepaling van de 17-21-dihydroxy, 20-oxo-steroiden (PORTER & SILBER 1950). De gevormde kleur heeft de grootste lichtabsorptie bij een golflengte van 410 m $\mu$  en kan daarbij colorimetrisch worden bepaald.
  5. steroiden met een  $\alpha$ ,  $\beta$ -onverzadigde ketongroep hebben een duidelijk *ultra-violet absorptie maximum* bij een golflengte van 240 m $\mu$ , waarvan o.a. gebruikt wordt gemaakt voor identificatie en voor lokalisatie in de chromatografie.

6. bepaalde steroiden, met name cortisol en corticosteron kunnen o.a. met zwavelzuur duidelijk *fluorescerende verbindingen* doen ontstaan.

Deze fluorescentie kan opgewekt worden door licht met een golflengte van 440-535 m $\mu$  (max. bij ca. 470 m $\mu$ ). Het fluorescentie spectrum heeft een max. bij 530-550 m $\mu$  (o.a. SWEAT 1954; GOLDZIEHER c.s. 1958). Veelal wordt gebruik gemaakt van een kwiklamp waarvan de emissie band bij 436 m $\mu$  weliswaar qua golflengte verre van optimaal is, doch die door zijn grote intensiteit een bruikbare bron blijkt voor het opwekken van de fluorescentie.

Aanwezigheid van een hydroxylgroep aan C<sub>11</sub> én een  $\alpha$ ,  $\beta$ -onverzadigde ketongroep is essentieel voor de fluorescentie in zwavelzuur (Sweat 1955). Zowel cortison, desoxycorticosteron als 11-desoxycortisol geven maar een zeer geringe fluorescentie (evenals verschillende synthetische corticosteroiden, bijv. prednisolon, zie o.a. PETERSON 1957). Ook de fluorescentie van de dihydro- en tetrahydroderivaten van cortisol en corticosteron is veel minder sterk. Toch is fluorescentie zeker geen specifieke eigenschap van cortisol en corticosteron, doch komt bijv. ook voor bij Reichstein's E en oestradiol. Tevens moet rekening gehouden worden met fluorescentie tengevolge van verontreinigingen. Wanneer van de fluorometrie gebruik wordt gemaakt voor kwantitatieve bepaling is dan ook een zorgvuldige zuivering van het extract noodzakelijk. De grote gevoeligheid van de fluorometrie blijft echter een belangrijk voordeel.

### *Bepalingswijzen in urine*

#### a. Bepaling van de neutrale 17-oxo(=keto) steroiden

'Neutrale' 17-oxo(=keto)steroiden worden onderscheiden van de 'phenolische', waarbij de A-ring een phenolstructuur heeft. De laatste, waartoe voornamelijk de oestrogenen behoren, zijn eenvoudig te verwijderen door wassing met loog. Voor de bepaling wordt gebruik gemaakt van de Zimmerman reactie (zie boven).

Uiteraard wordt hiermede een hele scala van metaboliëten zowel van de androgenen als van de corticosteroiden bepaald. Er zijn dan ook verschillende methoden uitgewerkt om de steroiden eerst te scheiden. Een eenvoudige scheiding tussen steroiden met een  $3\alpha$ - of  $3\beta$ -hydroxylgroep kan worden verkregen met behulp van digitonine in alcoholische oplossing. De  $3\beta$ -hydroxysteroiden (voornamelijk dehydroepiandrosteron) worden hiermee geprecipiteerd en kunnen later door verhitting met pyridine weer uit hun complexen worden vrijgemaakt. Voor een uitgebreidere scheiding wordt gebruik gemaakt van chromatografische methoden (o.a. DOBRINER c.s. 1948, DINGEMANSE c.s. 1946, BEAS c.s. 1962, HAMILTON c.s. 1962, LIM c.s. 1964). Hiermee wordt uiteraard een meer gedifferentieerd beeld verkregen (al is de oorsprong van de meta-

bolieten hiermee niet na te gaan!), doch de methoden zijn vrij bewerkelijk.

b. Bepaling van de 17-oxo(=keto)gene steroiden en van de totale 17-hydroxycorticosteroiden (Norymberski)

Deze methoden, die door Norymberski en medewerkers zijn ontwikkeld, berusten in principe op de oxydatie van C<sub>21</sub>-steroiden tot 17-oxosteroiden, die vervolgens met het Zimmerman reagens worden bepaald. De oxydatie tot 17-oxosteroiden is alleen mogelijk wanneer een C<sub>17</sub>-hydroxylgroep aanwezig is.

Er bestaan uitgaande van dit principe, verschillende uitvoeringen (APPLEBY c.s. 1955), waarvan de beide voornaamsten zijn:

1e bepaling van de 17-oxo(=keto)gene steroiden (NORYMBERSKI 1952): oxydatie door middel van Na-bismuthaat vormt 17-oxosteroiden van C<sub>21</sub>-steroiden met de volgende groepen (zie ook tabel 4)

Tabel 4 - Schema bepaling (totale) 17-oxo(=keto)gene steroiden volgens Norymberski c.s.

Voor-behandeling		C <sub>17</sub> steroiden	C <sub>21</sub> -steroiden	Zimmermann-reactie
	C-21   C-20   C-17	$\underbrace{\text{C=O}}_a$	$  \begin{array}{cccc}  \text{C-H}_3 & \text{C} \begin{array}{c} \nearrow \text{H}_2 \\ \text{OH} \end{array} & \text{C-H}_3 & \text{C} \begin{array}{c} \nearrow \text{H}_2 \\ \text{OH} \end{array} \\    &   &   &   \\  \text{C=O} & \text{C=O} & \text{C} \begin{array}{c} \nearrow \text{H} \\ \text{OH} \end{array} & \text{C=O} \\    &   &   &   \\  \text{C-OH} & \text{C-OH} & \text{C-OH} & \text{C-OH}  \end{array}  $	a → 17-oxo(=keto)-steroiden
Na-bismuthaat		$\underbrace{\text{C=O}}_a$ C-OH	$  \begin{array}{cccc}  \text{CH}_3 & \text{C=O} & \text{C=O} & \text{C=O} \\    & & & \\  \text{C=O} & & & \\    & & & \\  \text{C-OH} & & &   \end{array}  $ $  \underbrace{\hspace{10em}}_b  $	b — a → 17-oxo(=keto) gene steroiden (Norymberski)
Na-boro-hydride ↓ Na-bismuthaat		$\text{C} \begin{array}{c} \nearrow \text{H} \\ \text{OH} \end{array}$	$  \underbrace{\text{C=O} \quad \text{C=O} \quad \text{C=O} \quad \text{C=O}}_c  $	c → totale 17-oxo(=keto)gene steroiden (Appleby c.s.)

- |                   |                                                                            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 17, 21-diol-20-on | (omvat o.a. cortisol, cortison en hun dihydro- en tetra-hydroverbindingen) |
| 17, 20-diol       | (omvat o.a. pregnaantriol)                                                 |
| 17, 20, 21-triol  | (omvat o.a. de cortols en cortolones)                                      |

Niet geoxydeerd (en dus niet mede bepaald) worden steroiden met de groep

21-desoxy-17, 20-ketol (omvat o.a. 17-hydroxyprogesteron)

Voor en na de oxydatie worden de 17-oxosteroiden met het Zimmerman reagens bepaald. Het verschil van beide vormt het gehalte aan '17-oxo(=keto)gene steroiden'. Een bezwaar van deze methode is dat het resultaat berust op een verschil van 2 bepalingen. Ook het feit dat de steroiden met een 21-desoxy-17, 20-ketolgroep niet mede bepaald worden zou een bezwaar genoemd kunnen worden, de hoeveelheid hiervan is echter zeer gering.

*2e bepaling van de 'totale 17-oxo(=keto)gene steroiden'* (APPLEBY c.s. 1955), waarbij de oxydatie door middel van Na-bismuthaat wordt vooraf gegaan door een reducerende behandeling met Na-borohydride. Enerzijds worden hierbij de reeds aanwezige 17-oxosteroiden gereduceerd tot alcoholen, anderzijds wordt de (21-desoxy-) 17, 20 ketol-groep gereduceerd tot een 17, 20 diolgroep. Deze wordt nu dus met de hierop volgende Na-bismuthaat oxydatie mede geoxydeerd tot 17-oxosteroiden. Bepaalt men de gevormde 17-oxosteroiden met het Zimmerman reagens, dan heeft men hiermede in één bepaling een maat voor de totaal aanwezige 17-hydroxycorticosteroiden.

Enkele belangrijke voordelen, speciaal van de laatst genoemde methode zijn:

1. de hydrolyse wordt toegepast *na* de oxydatie van de labiele zijketen aan C<sub>17</sub>
2. alle C<sub>21</sub>-metabolieten worden mede bepaald, dus ook de cortols en cortolones
3. de Zimmerman reactie is vrij specifiek (zie o.a. APPLEBY c.s. 1955)

Men moet er echter rekening mee houden dat o.a. ook pregnaantriol mede wordt bepaald, dat een metaboliet is van 17-hydroxyprogesteron doch niet van de eigenlijke corticosteroiden (cortisol, corticosteron, aldosteron). Nu is de hoeveelheid uitgescheiden pregnaantriol meestal minder dan 2 mg per dag, doch onder pathologische omstandigheden (congenitale bijnierschorshyperplasie, bijnierschorscarcinoom) kan deze aanzienlijk groter zijn.

Recent zijn door de Britse Medical Research Council (1963) aanbevelingen naar voren gebracht voor een standaardisatie van de methoden

tot bepaling van de 17-oxosteroiden en van de 17-oxogene steroiden. Tevens wordt hierbij gesuggereerd de term 'totale 17-hydroxycorticosteroiden' te vervangen door 'totale 17-oxogene steroiden', dit om verwarring met bepalingen op basis van de phenylhydrazine-zwavelzuur reactie (Porter & Silber) te vermijden.

c Bepalingsmethoden met behulp van de phenylhydrazine-zwavelzuur reactie volgens Porter & Silber

Deze reactie betreft dus alleen de dihydroxy-aceton groep en is is slechts matig specifiek. Zo kunnen o.a. na gebruik van bepaalde voedingsmiddelen en medicamenten aspecifieke Porter & Silber chromogenen verschijnen (o.a. HUIS IN'T VELD c.s. 1956). Bovendien ontstaat een sterke 'back-ground colour' door stoffen, vooral in het butanol-extract van de urine, die met zwavelzuur reageren. O.a. wordt daarvoor soms de correctiefactor van Allen toegepast (de verdubbelde absorptie bij 410 m $\mu$  verminderen met de som van de absorptie bij 370 en 450 m $\mu$ ). Hierbij ontstaat echter een klein verschil tussen twee grote getallen (zie ook KUIPERS 1957). Ook kan slechts een deel van de C<sub>21</sub>-metabolieten worden bepaald. Desondanks wordt de Porter & Silber reactie vrij vaak toegepast, op urine o.a. door REDDY, THORN & JENKINS (1952) na butanol extractie. Uiteraard gelden hierbij de genoemde bezwaren in sterke mate.

SCHOPMAN, HUIS IN'T VELD, V. D. VIES en LAMPE-HINTZEN (1958) houden zowel rekening met de aspecifieke kleurreactieve stoffen in de urine, die met zwavelzuur een geelbruine 'back-ground colour' geven, als met aspecifieke Porter & Silber chromogenen. Desondanks vermelden ze dat de bepaling alleen geschikt is voor de bestudering van de invloed van bijv. ACTH of wanneer het gaat om het vaststellen van grote afwijkingen.

d. Bepaling van de afzonderlijke hormonen en hun metabolieten

Hiervoor is een uitgebreide papier chromatografische scheiding nodig. De methoden zijn dan ook zeer bewerkelijk en tijdrovend, doch geven uiteraard een veel meer gedifferentieerd beeld. Wel beperken de methoden zich steeds tot een deel van het gehele spectrum, speciaal tot de steroiden met een  $\alpha$ -ketol groep, die voor bepaling het meest toegankelijk zijn (o.a. DE COURCY c.s. 1953, zie verder COST 1960).

Tenslotte vermelden we nog enkele vrijwel niet meer gebruikte methoden, alleen omdat in het navolgende enkele gegevens ter sprake komen die op deze bepalingswijzen berusten.

e Bepaling van de reducerende steroiden.

Hiertoe behoort o.a. de methode van HEARD c.s. (1946) waarbij gebruik wordt gemaakt van de reductie van fosformolybdeenzuur.

f Bepaling van de formaldehydogene steroiden (o.a. DAUGHADAY c.s. 1948)

g Bepaling van de 11-oxy-17-ketosteroiden volgens WOTIZ, c.s. (1957)

Na enzymatische hydrolyse en extractie wordt een chroomzuurbehandeling toegepast, waardoor 3-11-17 trionen van androstaan en aetiocholaan ontstaan. Deze worden door middel van papierchromatografie gezuiverd en bepaald met de Zimmerman reactie.

### *Bepalingswijzen in het bloed*

Voor de kwantitatieve bepaling van de corticosteroiden (na extractie en zuivering) worden drie verschillende methoden toegepast, namelijk:

- a. de phenylhydrazine-zwavelzuur reactie volgens Porter & Silber
- b. de fluorometrie
- c. radioactieve methoden. Deze zijn nog in ontwikkeling (zie o.a. BRAUNSBURG & JAMES 1961) en zullen hier niet verder worden genoemd.

- a. Bepalingsmethoden met behulp van de phenylhydrazine-zwavelzuur reactie volgens Porter & Silber

Ook hier gelden de zelfde bezwaren als bij de urine bepaling genoemd, hoewel in minder sterke mate. De specificiteit van de methode blijft echter afhankelijk van de mate van zuivering van het extract. De verkregen resultaten geven over het algemeen een heel redelijke afspiegeling van het werkelijke cortisolgehalte van het plasma (o.a. MIGEON c.s. 1956; BRAUNSBURG & JAMES 1961).

NELSON en SAMUELS (1952) pasten als eerste de Porter & Silber reactie toe op bloed. In tegenstelling tot de later gebruikte methoden gingen zij hierbij uit van totaal bloed. Zij zuiverden hun chloroformextract door chromatografie op een Florisil kolom. BLISS c.s. (1953) pasten dezelfde methode toe op bloedplasma.

SILBER & PORTER (1954) hebben de methode vereenvoudigd (enigszins ten koste van de specificiteit) door de chromatografie weg te laten. Ze behandelden een deel van het extract met het phenylhydrazine-zwavelzuur reagens en een gedeelte met zwavelzuur alleen, dat als blanco diende. Deze methode leent zich hierdoor wel beter voor routine bepalingen.

EIK-NES (1957) voegde voor de Porter & Silver reactie een waterbenzeen partitie in.

KASSENAR c.s. (1955) vervingen de chromatografie in de oorspronke-



lijke methode van Nelson & Samuels door een vloeistof verdelings procedure in verschillende étappes.

Op hetzelfde principe berusten de methoden van SILBER & BUSCH (1956), PETERSON c.s. (1957), WU en MASON (1958).

Met de tot dusver besproken methoden worden alleen de niet-geconjugeerde (al dan niet eiwit gebonden) corticosteroiden bepaald.

BONGIOVANNI en EBERLEIN (1955) pasten de methode toe op een butanol extract van plasma, waardoor dus tevens de geconjugeerde verbindingen worden bepaald, in tegenstelling tot de overige methoden met lipoid extractiemiddelen.

Een overzicht over de normaalwaarden, welke met de boven besproken methoden worden gevonden, is weergegeven op blz. 33.

#### b. Fluorometrische methoden

Deze hebben behalve de grote gevoeligheid bovendien het voordeel dat naast cortisol tevens corticosteron bepaald kan worden.

SWEAT (1955) paste als eerste de fluorometrie toe. Hij zuiverde eerst zijn extract door een partitie tussen ethanol en petroleum ether. Vervolgens scheidde hij corticosteron en cortisol door middel van chromatografie op een silicagel kolom. Als gemiddelde normale waarde vond hij voor corticosteron  $4,3 \pm 2,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , voor cortisol  $10,8 \pm 2,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ . De corticosteron waarde lijkt wat hoger dan die welke door anderen met de fluorometrische methode werden gevonden. Mogelijk bevatte de corticosteron fractie nog andere fluorogenen (TAKEDA 1956). Ook werd de bevinding van Sweat dat corticosteron en cortisol even sterk fluoriseren door anderen, onder iets gewijzigde omstandigheden, niet bevestigd (o.a. PETERSON 1956, MC. LAUGHLIN c.s. 1958), hetgeen eveneens de oorzaak kan zijn voor de vrij hoge corticosteron waarde.

ELY c.s. (1958) wijzigden de methode op enkele punten (o.a. zuivering van het extract door middel van chromatografie op een Florisil kolom, meting van de fluorescenties tegen een corticosteron, respectievelijk cortisol standaard). Ze vonden voor corticosteron  $3,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  en voor cortisol  $10,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  plasma.

MC. LAUGHLIN c.s. (1958) wassen hun silicagel behalve met chloroform en ethanol ook met geconcentreerd zwavelzuur. Ze verkregen hierbij een sterker gezuiverde en meer geactiveerde gel. Dit, naast enkele andere wijzigingen o.a. in de fluorometrie, resulteerde in een corticosteronwaarde van gemiddeld  $2,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

PETERSON (1957) isoleerde corticosteron door papierchromatografie. Hij bepaalde het fluorometrisch met gebruik making van de isotoop dilutiemethode om de verliezen tijdens de procedure te corrigeren. Hij vond hierbij een waarde van  $1,1 \pm 0,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

BONDY & UPTON (1957) voerden zowel de zuivering van het extract als

de scheiding uit door middel van papierchromatografie. De verliezen tijdens de procedure werden eveneens gecorrigeerd door een isotoop dilutiemethode. Gemiddelde waarde voor corticosteron  $1,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , voor cortisol  $10,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

BRAUNSBURG & JAMES (1960) beschreven een bewerkelijke, maar waarschijnlijk nauwkeurige bepalingmethode, waarbij gebruik werd gemaakt van verdelingschromatografie op een Celite kolom. Dit gaf een zeer lage corticosteronwaarde, namelijk  $0,04 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ . De cortisolwaarde  $7,8 \pm 2,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  was eveneens vrij laag (helaas gebruikten ze geen isotoop dilutietechniek; de weergegeven recovery waarden toonden een niet onaanzienlijk verlies).

De door ARTZ (1962) uitgewerkte methode, welke voor ons eigen onderzoek wordt gebruikt, komt in hoofdstuk iv ter sprake. SILBER c.s. (1958) beschreven een eenvoudige, praktische methode waarbij cortisol en corticosteron samen fluorometrisch worden bepaald uit kleine hoeveelheden bloed. De resultaten werden bij de mens aangegeven als cortisol (gemiddeld  $23,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) en bij de rat (waarbij de bijnier voornamelijk corticosteron produceert) als corticosteron.

De methode van DE MOOR c.s. (1960) berust op een overeenkomstig principe (normaalwaarden  $21,9 \pm 4,76 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ).

VAN DER VIES (1961) ontwikkelde eveneens een vrij eenvoudige methode, waarbij echter corticosteron en cortisol wel afzonderlijk worden bepaald. Voor de scheiding maakte hij gebruik van de verschillende verdelingscoëfficiënten van corticosteron en cortisol tussen water en tetrachloorkoolstof. Na fluorometrische bepaling vond hij respectievelijk waarden van  $0-6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  en  $5-26 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  plasma.

*Samenvattend* blijkt dat met de fluorometrische methoden over het algemeen wat lagere waarden voor de cortisolspiegels worden gevonden dan met de Porter & Silber-reactie, namelijk met de meer exacte methode in de grootte orde van  $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

Bij de corticosteronbepaling, waarbij de concentraties veel kleiner zijn, spelen spoedig verontreinigingen door onvoldoende scheiding (silicagelkolom) of van het chromatografiepapier afkomstig een rol (zie ook BRAUNSBURG & JAMES 1961). Wanneer grote zorgvuldigheid wordt betracht blijken de corticosteronspiegels veelal in de grootte orde van  $1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  of lager te liggen.

Ook bij deze bepalingsmethoden worden de vrije, dus niet geconjugeerde (al dan niet eiwit gebonden) corticosteroiden bepaald.

## D. Overzicht normaalwaarden en biologische activiteit van de voornaamste besproken steroïden

			Gevonden waarden	Auteur(s)
Urine <sup>1</sup>	17-oxo(=keto) steroïden	♂	10 -33,5 mg/24 u	} HUIS IN 'T VELD & LOUWERENS (1958)
		♀	5 -17,5 mg/24 u	
	17-oxo(=keto)gene steroïden	♂	6,0-24,0 mg/24 u	
		♀	4,0-16,0 mg/24 u	
	17-hydroxycortico- steroïden	♂	5,7-15,8 mg/24 u	
		♀	4,9-12,3 mg/24 u	
Bloed <sup>2</sup>	17-hydroxycortico- steroïden		±13 µg/100 ml	BLISS C.S. (1953)
	cortisol		6,0-16,6 µg/100 ml	BRAUNSBURG &
	corticosteron		0-0,6 µg/100 ml	JAMES (1960)
	aldosteron		0-0,02 µg/100 ml	BOJESSEN & DEGN 1961
Productie cortisol			4,2-24 mg/24 u	COPE & BLACK (1958)
	corticosteron		1,5-4 mg/24 u	PETERSON & PIERCE (1960)
	aldosteron		±200 µg/24 u	AYRES C.S. (1957)
	dehydroepiandrosteron	♂	±20 mg/24 u	VAN DE WIELE C.S. (1963)
		♀	±15 mg/24 u	
	testosteron testis	♂	±6,1 mg/24 u	VAN DE WIELE C.S. (1963)
	ovaria	♀	±0,7 mg/24 u	

<sup>1</sup> Waarnemingen bij personen tussen 15-50 jaar.

<sup>2</sup> Waarnemingen 's morgens ca. 8 uur.

	Mineralocorticoïde activiteit	Glucocorticoïde activiteit
Cortisol	0,4	100
Corticosteron	1,5	50
Aldosteron	100	0,1

Biologische activiteit van de voornaamste cortico-  
steroïden (MILLS, 1964).

	Androgene activiteit (Kapoenkam test)
Testosteron	100
Androsteendion	12
Dehydroepiandrosteron	16
Androsteron	10
Aetiocholanolon	0

Biologische activiteit van de voornaamste andro-  
genen (naar DORFMAN & SHIPLEY, 1956).

## E. Invloeden op produktie en/of metabolisme van bijnierschors hormonen

### 1. INVLOED VAN ANDERE HORMONEN

#### a. Invloed van ACTH-toediening op de bijnierschors

Zoals bekend heeft de hypofyse voorkwab een directe regulerende invloed op de bijnierschorsfunctie via het, in het bloed afgegeven, ACTH. We willen hier niet ingaan op de mechanismen die de ACTH-secretie door de hypofyse beïnvloeden. Enkele aspecten hiervan zullen later aan de orde komen, met name het dagritme (zie blz. 117), het 'feed-back' mechanisme en de 'stress'-invloed (zie blz. 133). Hier zullen we alleen de directe invloed van het ACTH op de bijnierschorsmorfologie en -functie aanroeren.

De invloed van ACTH-toediening op de *bijnierschorsmorfologie* is uitvoerig bestudeerd door Symington en medewerkers bij patienten die dubbelzijdige adrenalectomie in 2 tempi ondergingen wegens mammacarcinoom (zie o.a. SYMINGTON 1960; GRIFFITHS c.s. 1963). De eerste bijnier werd verwijderd zonder voorafgaande ACTH-toediening. De tweede na 3 dagen 100 E langwerkend ACTH of 2 maal per dag 40 E ACTH i.m. Een maximale stimulering leek op deze wijze dus verkregen. De voornaamste veranderingen na ACTH-toediening werden gevonden in de zone fasciculata. De zone met heldere cellen bleek vrij regelmatig over de hele bijnierschors versmald. De compacte cellen waren daarentegen belangrijk toegenomen. In overeenstemming hiermee was het gehalte aan enzymen in de zone fasciculata sterk vermeerderd (alcalische en zure fosfatase, dehydrogenasen, ribo-nucleïnezuur). Dit was ook het geval met het aantal mitochondrieën en met het gehalte aan 11  $\beta$ -hydroxylase. De hoeveelheid totaal cholesterol bleek sterk afgenomen, het vrije cholesterol vrijwel onveranderd. De binnenzone van de zone fasciculata had dus hetzelfde karakter gerkegen als de zone reticularis. De bloeddoorstroming was versterkt.

De hormoonproduktie was vooral in de zone faciculata sterk vergroot, de cortisolproduktie in sterkere mate dan de corticosteronproduktie.

In de zona reticularis, waar geen duidelijke morphologische veranderingen waren opgetreden, bleek ook de hormoonproduktie slechts weinig toegenomen.

In de zone glomerulosa waren geen duidelijke veranderingen te vinden.

De 17-oxo(=keto)steroid-uitscheiding toont na ACTH-toediening een vrij aanzienlijke toename. De mate van deze toename hangt voor een belangrijk deel af van de ACTH-dosering en van de duur van toediening. VENNING c.s. (1950) vonden een toename van 44-105% van de uitgangs-

waarde na 60-210 mg ACTH i.m. verdeeld over 24 uur. JAILER (1952) gaf als gemiddelde na 100 mg ACTH i.m., over een dag verdeeld, een stijging van de 17-oxosteroid-uitscheiding van 100%. Uitvoerige gegevens over de reactie op ACTH-toediening intraveneus als bijnierschorsfunctie proef komen van Thorn en medewerkers. Onderzoekingen met oplopende doseringen ACTH in een 8-uurs infuus toonden een toenemende stijging van de 17-oxosteroid-uitscheiding tot een dosering van 20E, waarboven geen verdere toename optrad (RENOLD c.s. 1952). Als norm voor de reactie op een 8-uurs infuus met 20 E ACTH gaven Renold c.s. een verhoging van de 17-oxosteroid-uitscheiding van 6,3 mg/24 uur (1,8-7,6) boven de uitgangswaarde. We moeten hierbij wel in het oog houden dat het hier een toename van de uitscheiding over 24 uur betreft, welke verkregen is met een bijnierschorsprikkeling over slechts een deel van de dag. Inderdaad blijkt uit de gegevens van Renold c.s. dat een sterkere stijging wordt verkregen wanneer eenzelfde hoeveelheid ACTH over een langere periode wordt gegeven. Indien de prikkel slechts over een deel van de dag gegeven wordt zal ook het tijdstip van toediening een rol spelen, waarbij het met name verschil kan maken of de prikkeling valt in een periode van maximale of minimale eigen pro-ductie (dus in de ochtend of in de avond). In dit licht dienen we ook de vrij matige stijging te zien die FROESCH c.s. (1959) vermeldde. Na één 8-uurs infuus met 25 E ACTH nam de uitscheiding van 17-oxosteroiden toe met gemiddeld 4 mg/24 uur. Dit was voor mannen en vrouwen gelijk; de uitgangswaarden bedroegen respectievelijk 18 en 11 mg/24 uur.

Indien meerdere dagen achter elkaar een 8-uurs infuus met 20-25 E ACTH werd gegeven kon de toeneming van de 17-oxosteroid-uitscheiding stijgen tot 20 à 50 mg (Renold c.s.). Ook Froesch c.s. vonden de tweede dag van ACTH-toediening (8-uurs infuus) een stijging van 6 mg/24 uur. Het meest effectief was volgens Renold c.s. een continu ACTH infuus gedurende meerdere dagen (met een toename van 23,2-61,8 mg/24 uur).

Dit komt vrij goed overeen met de toename die BECK c.s. (1962) vonden met 2 dagen  $4 \times 20$  E gezuiverd ACTH i.m. De 17-oxosteroiduitscheiding steeg namelijk bij 16 mannen van 16,42 tot 41,29 mg/24 uur (+ 152%) en bij 6 vrouwen van 10,87 tot 38,91 mg/24 uur (+ 228%).

Samenvattend neemt dus tijdens 1 dag continue maximale stimulatie de 17-oxosteroid-uitscheiding met ca. 50-100% toe, na 2 dagen met ca. 150-200% van de uitgangswaarden. Wordt een gedeelte van de dag gestimuleerd dan is de toename geringer.

Ook de invloed van ACTH-toediening op de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding hangt af van de sterkte en duur van de prikkeling. Wel blijkt de toename hier groter dan bij de 17-oxosteroiden. Zo gaven

JENKINS c.s. (1955) voor 52 bepalingen na 20-25 E ACTH in een 8-uurs-infuus als gemiddelde stijging 15,2 mg/24 uur. Uit dezelfde school stammen de gegevens van FROESCH c.s. (1959), die betrekking hebben op een ACTH-infuus (25 E, gedurende 8 uur) op 2 opeenvolgende dagen. Uitgaande van een gemiddelde controlewaarde van 4,8 mg/24 uur (!, Porter & Silber-reactie) werd de eerste dag een stijging van 15 mg, de tweede dag van 24 mg gevonden. In dezelfde orde van grootte vallen de getallen van BECK c.s. (1962), die betrekking hebben op 22 gezonde personen van 22-35 jaar. Gedurende 2 achtereenvolgende dagen werd  $4 \times 20$  E gezuiverd ACTH i.m. gegeven. De stijging bij 16 mannen bedroeg 23,82 mg/24 uur (dus 438% bij een uitgangswaarde van 5,45 mg/24 uur), bij 6 vrouwen 17,75 mg/24 uur (dus 462 % bij een uitgangswaarde van 3,83 mg/24 uur). Herhaling bij 3 personen toonde een goede reproduceerbaarheid van de gevonden waarden.

Onderzoekingen naar de invloed van een 8-uurs-infuus met 25 E ACTH op de uitscheiding van een aantal afzonderlijke *metabolieten van cortisol en corticosteron* toonden een toename voor alle onderzochte metabolieten tot een veelvoud van hun uitgangswaarden (COST, 1960). Werde een tweede dag opnieuw gestimuleerd, dan trad nog een verdere stijging op. Dit gold zowel voor een normale controlepersoon als voor enkele patienten met bijnierschorsandoeningen. Hiernaast trad er een verschuiving in de onderlinge verhouding van verschillende metabolieten op. De toename van de stofwisselingsprodukten van corticosteron was de eerste dag groter dan van die van cortisol, met als gevolg een afname van de cortisol/corticosteron-ratio. Deze ratio bleef de tweede dag van stimulering ongewijzigd. Ook DOHAN c.s. (1955) vonden de eerste twee dagen een relatief sterkere toename van de corticosteron-metabolieten, werd echter langduriger gestimuleerd, dan trad weer een stijging van de cortisol/corticosteron-ratio op tot waarden boven de verhouding bij uitgang.

Van de afzonderlijke metabolieten van cortisol en corticosteron blijken de allo-metabolieten na ACTH slechts weinig toe te nemen, waardoor de  $5\alpha/5\beta$ -ratio afneemt. De  $11\beta$ -hydroxy-metabolieten nemen sterker toe dan de  $11$ -oxo-metabolieten, waardoor de  $11\beta$ -hydroxy/ $11$ -oxo-ratio toeneemt, dus met name de (tetrahydro)cortisol/(tetrahydro)cortison en de (tetrahydro)corticosteron/(tetrahydro)- $11$ -dehydrocorticosteron-ratio's (zie COST 1960 en 1964, waarbij tevens verdere literatuuraanwijzingen).

*De aldosteronexcretie* toonde veelal een lichte, passagère toename na ACTH-stimulering (o.a. VENNING c.s. 1956; MULLER c.s. 1956; COST 1960). Deze verdween veelal weer indien een tweede dag gestimuleerd werd (Venning c.s., Cost), mogelijk als reactie op de natriumretentie ten gevolge van de cortisol- en corticosterontoenamen. BECK c.s. (1956) beschreven een veel sterkere toename van de aldosteronexcretie na ACTH

bij personen op een natrium-arm dieet (ook de 17-hydroxycorticosteroidexcretie was hierbij iets meer verhoogd).

De veranderingen van de *bloedspiegel van 17-hydroxycorticosteroiden* (Porter & Silber-reactie) tijdens ACTH-infusen werden bij 39 normale proefpersonen bestudeerd door EIK-NES c.s. (1954). Reeds een dosering van 0,1 E ACTH in een 8-uurs-infuus gaf enige verhoging. Ook NUGENT c.s. (1959) zagen reeds met een ACTH-infuus van 0,8-1,4 E per 24 uur, plasmaspiegels die boven het normale ochtend maximum lagen. Een maximale stijging bereikten Eik-Nes c.s. met 15 tot 25 E ACTH in een 8-uurs-infuus, waarbij de 17-hydroxycorticosteroidspiegel steeg van 10-42  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . De stijging met 50 E ACTH was niet noemenswaard groter. Ook de duur van het infuus was van betekenis. Met 25 E ACTH over 2 of 4 uur gegeven, werd geen maximale reactie bereikt, hetgeen wel het geval was indien dezelfde hoeveelheid over 6 uur werd geïnfundeed. Ook BAYLISS & STEINBECK (1954) zagen met 20 E ACTH, in een 8-uurs-infuus, een snelle stijging tot ca. 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Reeds 1 E per uur, gegeven over 8 uur, bleek voldoende voor een maximale stimulering. CHRISTY c.s. (1955) gaven 25 E ACTH in een 4 uur durend infuus, waarbij de 17-hydroxycorticosteroidspiegel bij 11 personen steeg met 31  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . In hun reeds boven genoemde onderzoeken zagen BECK c.s. (1962) tijdens toediening van  $4 \times 20\text{ E ACTH i.m.}$  gedurende 2 dagen reeds na 4 uur dezelfde waarden als na 48 uur. Bij de mannen bedroeg de stijging 169% (van 14,3 tot 38,5 respectievelijk 35,5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ), bij de vrouwen 126% (van 13,8 tot 31,1 respectievelijk 37,8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ).

Enkele gegevens over de reactie van cortisol en corticosteron afzonderlijk komen van Sweat, Ely c.s. en Peterson. SWEAT (1955) vermeldde na 15 E ACTH intraveneus of 40 E gedurende 4 uur intraveneus een twee- tot vijfvoudige toename van zijn 'corticosteron'- en 'cortisol'-fracties. ELY c.s. (1958) zagen met een modificatie van de methode van Sweat iets minder dan een verdubbeling van beide fracties met 0,2 E ACTH/kg. intraveneus bij kinderen van 10-17 jaar (duur van toediening niet vermeld), waarbij de bepalingen werden verricht 1 uur na het infuus. Het is dus niet na te gaan of hierbij een maximale stimulering werd bereikt. Een verandering van de cortisol/corticosteron-ratio komt uit deze beide publikaties dus niet naar voren. PETERSON (1957) echter, die bij 2 personen 72 E ACTH continu gedurende 72 uur infundeerde, zag de genoemde ratio dalen van 13 : 1 tot respectievelijk 3 : 1 en 5 : 1 na 6-12 uur, hetgeen dus in overeenstemming is met COST (1960, 1963) en DOHAN (1955). Na 12 uur bleef de ratio vrijwel gelijk tot 72 uur. Hierbij aansluitend willen we nog vermelden dat SYMINGTON (1960) bij zijn bovengenoemde patienten, die dubbelzijdige adrenalectomie ondergingen, de cortisol/corticosteron-ratio in het bijniervenebloed zag stijgen van 1 : 1 à 1 : 2 tot 3 : 1 à 10 : 1, na 3 dagen maximale ACTH-stimulering. De verandering van de ratio bij een stimulering van



langere duur is dus nog niet éénduidig bekend (vergelijk ook de bovengenoemde gegevens van DOHAN c.s. (1955)).

### Samenvatting

De veranderingen van de bijnierschorsfuncties na ACTH-toediening zijn afhankelijk van sterkte en duur van de prikkeling.

Een intraveneus infuus met 1 E/24 uur geeft reeds gedurende de hele dag een 17-hydroxycorticosteroidspiegel die hoger is dan het normale ochtendmaximum.

Een intraveneus infuus met 1 E ACTH/uur, gedurende minstens 6 uur gegeven, veroorzaakt reeds een vrijwel maximale stimulering.

Maximale bloedspiegels worden bereikt na een continue intraveneuze toediening gedurende 4-6 uur.

Een maximale uitscheiding van de metabolieten van de bijnierschors hormonen kan worden bereikt met een continue stimulering die 2 tot 3 dagen duurt.

	Eerste dag	Tweede dag	Voortgezette prikkeling
morfologie			toename compacte cellen in de zona fasciculata
17-oxosteroid uitscheiding	+ 40 à 100% <sup>1</sup>	+ 150 à 200% <sup>1</sup>	soms nog enige verdere stijging
17 hydroxycorticosteroid uitscheiding	+ ca 300% <sup>1</sup>	+ ca 500% <sup>1</sup>	
17 hydroxycorticosteroid spiegels in het bloed	30-40 g/100 ml <sup>2</sup>	verder onveranderd	
cortisol/corticosteron-ratio	afname		toename?
tetrahydro cortisol/tetrahydro cortison-ratio (urine)	toename		

<sup>1</sup> maximale waarden indien continu over 24 uur wordt gestimuleerd

<sup>2</sup> maximale waarden na 4-6 uur stimulering.

### b. Invloed van de oestrogenen op de bijnierschorsfunctie

Toediening van oestrogenen geeft belangrijke veranderingen in de stofwisseling van de corticosteroiden, namelijk:

- een sterke stijging van het plasma 17-hydroxycorticosteroidgehalte tot ca. 40-60 µg/100 ml, met behoud van de dagschommeling en een



versterkte reactie op ACTH (TALIAFERRO c.s. 1956; WALLACE c.s. 1957; ROBERTSON c.s. 1959; PETERSON c.s. 1960; WALLACE & CARTER 1960; MARKS c.s. 1961). Peterson c.s. toonden hierbij aan dat het inderdaad een verhoging van het cortisolgehalte van het plasma betreft en geen specifiek chromogeen.

- b. ook het plasmacorticosterongehalte toont enige stijging, zij het minder duidelijk (PETERSON c.s. 1960).
- c. vooral de eiwit-gebonden corticosteroiden nemen sterk toe, tengevolge van een sterke toename van het transcortinegehalte van het plasma. De niet-eiwit-gebonden 17-hydroxycorticosteroiden veranderen weinig (SANDBERG & SLAUNWHITE 1959; PETERSON c.s. 1960; MILLS c.s. 1960; DOE c.s. 1960; WALLACE & CARTER 1960; DAUGHADAY c.s. 1962).
- d. de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden in de urine toont enige daling (PETERSON c.s. 1960; WALLACE & CARTER 1960; MARKS c.s. 1961).

Ondanks de sterk verhoogde cortisolspiegel in het bloed ontstaan geen Cushing-symptomen en geen eosinopenie. Symptomen van een patient met reumatische arthritis verbeterde niet (PETERSON c.s. 1960). Enkele patienten, die wegens reumatische arthritis met synthetische corticosteroiden werden behandeld, toonden tijdens toediening van oestrogenen zelfs een toename van hun symptomen, ondanks onveranderde corticosteroidtoediening (PETERSON c.s. 1960; MARKS c.s. 1961). Dit alles wijst er sterk op dat het eiwit-gebonden cortisol biologisch inactief is (SLAUNWHITE & SANDBERG 1959; PETERSON c.s. 1960; MARKS c.s. 1961).

#### *c. Invloed van androgenen op de bijnierschors*

Gevolgen van eliminatie van de testisandrogenen door castratie

Over de *morphologische* veranderingen staan alleen enkele dierexperimentele gegevens ter beschikking. KORENCHEVSKY & HALL (1939a) vonden bij de rat na castratie een toename van het bijnierschorsgewicht, hetgeen te verhinderen was door het geven van androgenen. GREEP & CHESTER JONES (1950) zagen bij manlijke ratten eveneens na castratie een toename van het bijnierschorsgewicht (bij vrouwelijke dieren nam daarentegen het gewicht af na castratie).

*De uitscheiding van 17-oxo(=keto) steroiden* bij de mens wordt maar weinig beïnvloed door orchietomie. Bij een groep patienten met prostaatacarcinoom gaf dit een tijdelijke afname tot een minimum na 2-4 dagen. Na een maand werden dezelfde waarden of iets hoger gevonden dan prae-operatief (SCOTT & VERMEULEN 1942). Ook FRAME & JEWETT (1944) en DEAN c.s. (1944) vonden enige maanden na de operatie dezelfde waarden als voorheen. BIRKE c.s. (1954) konden de

waarnemingen van Scott en Vermeulen wat de passagère daling betreft eveneens bevestigen, enige tijd later toonden 6 van de 10 patienten weer normale waarden.

Uiteraard betreft dit echter waarnemingen bij oudere patienten, die bovendien aan een carcinoom leden. Wel vermeldde Scott & Vermeulen dat de prae-operatieve waarden bij hun patienten overeen kwamen met die van gezonde personen van dezelfde leeftijd.

HAMILTON c.s. (1959) vergeleken de 17-oxosteroid-uitscheiding bij 2 groepen patienten uit een zwakzinnigen gesticht, waarvan één groep gecastreerd was. De gecastreerde groep had wel een wat lagere uitscheiding dan de niet-gecastreerde doch het verschil was slechts dubieus significant. In de oudere leeftijdsgroep waren de uitscheidingen voor beide groepen patienten gelijk. Bij de jongeren was de uitscheiding bij de gecastreerden echter 20% lager. Eenzelfde tendens komt naar voren uit de, eveneens uit een zwakzinnigengesticht afkomstige, gegevens van FURMAN c.s. (1950). Ook hier hadden de jongere groepen wat lagere waarden, doch de verschillen waren in géén der 3 leeftijds-groepen significant.

Waarschijnlijk geeft orchietomie op hogere leeftijd (dus boven ca. 50 jaar) géén afname van de uitscheiding van 17-oxosteroiden, op jongere leeftijd een lichte afname.

De *uitscheiding van 17-hydrocorticosteroiden* daarentegen toonde in het geheel geen verschil tussen de al dan niet gecastreerde patienten (HAMILTON c.s. 1959).

Gegevens over de *bloedspiegels* en het metabolisme van corticosteroiden na castratie zijn ons niet bekend.

#### Invloed van toediening van androgenen op de bijnierschors

Ook over de invloed van toediening van androgenen op de *bijnierschors morfologie* staan slechts enkele dierexperimentale gegevens ter beschikking, die voornamelijk betrekking hebben op het gewicht. Volgens SELYE (1941) is het effect van testosteron toediening bij de intacte rat afhankelijk van de dosering. Een dosis van 0,1-0,5 mg per dag had geen invloed, 0,5-1 mg per dag gaf een afname, 10-25 mg per dag gaf een toename van het bijnierschorsgewicht (stress-effect? zie SELYE 1950). Uiteraard zijn voor onze beschouwingen alleen de laagste doseringen van betekenis. Ook de lichte toename die RENNELS c.s. (1953) met 2,5 mg testosteronpropionaat per dag vonden, valt dus hier buiten.

De bijnierschorsatrofie na hypophysectomie kan voor een klein deel geremd worden door toediening van 2,5 mg testosteronpropionaat per dag, althans bij de rat (ZIZINE c.s. 1950; RENNELS c.s. 1953). De lipoidverdeling zou hierbij vrij goed behouden blijven (Zizine). De atrofie die de bijnierschors ondergaat tijdens toediening van cortison

wordt daarentegen, eveneens weer bij de rat, vrijwel geheel voorkomen door gelijktijdige toediening van androgenen, namelijk 2,5 mg testosteronpropionaat of 0,5 mg methylandrosteendiol per dag (WINTER c.s. 1953; GAUNT c.s. 1953). Ook hierbij blijft het histologische beeld en de lipoidverdeling van de bijnierschors intact. De thymusinvolutie en de groeiremming door cortison werden daarentegen niet door de androgenen beïnvloed. Maar ook deze effecten werden dus gevonden met doseringen boven die welke in de menselijke physiologie en pathologie van betekenis zijn. Bij in vitro proeven bleek dat dehydroepiandrosteron en testosteron (evenals ACTH, cortisol en desoxycorticosteron) de zuurstofopname van bijnierschorsweefsel doen toenemen (BRUMMEL c.s. 1954).

Vrij uitvoerige onderzoeken zijn gedaan naar de invloed van androgenen op de *bijnierschorsfunctie* bij de mens. Meestal werd echter alleen het effect van testosteron derivaten onderzocht.

Voor de beoordeling van de invloed van androgenen op de *17-oxo* (=keto)*steroid-uitscheiding* is het van betekenis te weten dat testosteronpropionaat zelf wel aanleiding geeft tot het ontstaan van 17-oxosteroiden, de derivaten daarentegen meestal niet (o.a. CALLOW c.s. 1939; TALBOT c.s. 1943; WYNN c.s. 1962). Toediening van testosteronpropionaat geeft dan ook een toename van de uitscheiding van 17-oxosteroiden (o.a. FELDMAN & CARTER 1960). 17 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron (o.a. 'Orgasteron'), 17 $\alpha$ -methyl-19-nortestosteron (o.a. 'Nilevar'), 17 $\alpha$ -methyl-testosteron en 1-dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron ('Dianabol') daarentegen geven een verlaging (o.a. HUIS IN 'T VELD & v. D. SPEK 1958; BROOKS & PRUNTY 1957; FELDMAN & CARTER 1960; MULLER c.s. 1960; WYNN c.s. 1962). Ook na castratie gaf 17 $\alpha$ -methyl-19-nortestosteron een verdere daling van de 17-oxosteroid-uitscheiding (Huis in 't Veld en v.d. Spek).

De uitscheiding van 17-*hydroxycorticosteroiden* werd door toediening van 300 mg testosteronpropionaat per week niet beïnvloed (FELDMAN & CARTER 1960). 17 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron (HUIS IN 'T VELD c.s. 1960; FELDMAN & CARTER 1960), 17 $\alpha$ -ethyl-19-nortestosteron (BROOKS & PRUNTY 1957; BRICHANT c.s. 1960; MULLER c.s. 1960) en 1-dehydro-17 $\alpha$ -methyl-testosteron (WYNN c.s. 1962) gaven daarentegen een daling van de uitscheiding. Deze daling vond ook VERMEULEN (1964) na een aantal van de door hem onderzochte anabole steroïden.

De *bloedspiegel van 17-hydroxycorticosteroiden* wordt waarschijnlijk weinig beïnvloed door toediening van de verschillende androgenen. Dit geldt zowel voor testosteronpropionaat (BROWN & MIGEON 1956) als voor de bovengenoemde testosteronderivaten (o.a. CARTER c.s. 1958; MULLER c.s. 1960; FELDMAN & CARTER 1960; JAMES c.s. 1962; VERMEULEN 1964) en voor methyl-testosteron (MARKS c.s. 1961). BRICHANT c.s. (1960) zagen bij hun bovengenoemde proeven een daling

van de bloedspiegel bij 4 personen in rust, terwijl bij een andere persoon met normale dagelijkse activiteit geen verandering optrad.

De gegevens over de invloed van androgenen op de *halfwaardetijd van cortisol* zijn niet eensluidend. Terwijl BRICHANT c.s. (1958) en MARKS c.s. (1961) geen invloed zagen van respectievelijk  $17\alpha$ -ethyl-19-nortestosteron en  $17\alpha$ -methyl-testosteron, zagen MARKS c.s. (1961) en MULLER c.s. (1960) een verlenging na  $17\alpha$ -ethyl-19-nortestosteron en JAMES c.s. na 1-dehydro- $17\alpha$ -methyl-testosteron ('Dianabol'). VERMEULEN (1964) vond een significante toename van de halfwaarde tijd na o.a.  $17\alpha$ -ethyl-19-nortestosteron en  $17\alpha$ -methyl-19-nortestosteron, doch zag geen invloed van o.a. 19-nortestosteron phenylpropionaat.

*De eiwitbinding van cortisol* wordt volgens SANDBERG & SLAUNWHITE (1960) niet beïnvloed door testosteronpropionaat (50 mg dd.) of door  $17\alpha$ -methyl-19-nortestosteron. Dit dus in duidelijke tegenstelling tot de invloed van oestrogenen.

De gegevens die ter beschikking staan over de invloed op de *productie van cortisol* wijzen op een vermindering (MULLER c.s. 1960; JAMES c.s. 1962), althans door die anabolica, die tevens een verlenging van de halfwaarde tijd geven, doch niet door de anabolica die de halfwaarde tijd niet beïnvloeden (VERMEULEN 1964, zie ook hierboven).

*De invloed van bijnierschorsstimulering door ACTH* op de bloedspiegels van 17-hydroxycorticosteroiden verandert niet door toediening van androgenen (BRICHANT c.s. 1958; CARTER c.s. 1958, beide met  $17\alpha$ -ethyl-19-nortestosteron). Ook testosteronpropionaat heeft hierop geen invloed (GEMZELL & NOTTER 1956; BROWN & MIGEON 1956; SMITH c.s. 1960). De stijging van de uitscheiding van 17-oxosteroiden en 17-hydroxycorticosteroiden is volgens HUIS IN 'T VELD c.s. (1960) kleiner of gelijk, volgens WYNN c.s. (1962) gelijk met en zonder toediening van androgenen.

Ook de reacties van de bloedspiegels van bijnierschorshormonen op *stress* lijken niet te worden beïnvloed. Dit geldt zowel voor de pyrexaltest (BRICHANT c.s. 1958) als voor chirurgische ingrepen (SMITH c.s. 1960). Merkwaardig is dat GEMZELL & NOTTER (1956) wel een normale reactie op ACTH vonden, echter geen stijging in het bloed van de 17-hydroxycorticosteroidspiegel ten gevolge van chirurgische ingrepen.

*De metopironreactie*, beoordeeld op grond van de stijging van de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden, bleek volgens WYNN c.s. (1962) geringer tijdens toediening van 1-dehydro- $17\alpha$ -methyl-testosteron.

Uit de genoemde gegevens is het effect van testosteronpropionaat niet met zekerheid weer te geven, als lijkt het dat hiervan weinig of geen invloed uitgaat op de functie van de bijnierschors en/of het metabolisme van de bijnierschorshormonen bij de mens. Wel hebben de testosteron derivaten een vrij belangrijke invloed, waarschijnlijk via

een remming van de afbraak van de corticosteroiden in de lever (o.a. JAMES c.s. 1962), waardoor via het 'feed back' mechanisme een vermindering van de produktie ontstaat. De reactie op prikkeling van de bijnierschors lijkt ongestoord.

Tenslotte willen we hier nog enkele waarnemingen vermelden van GEMZELL & NOTTER (1956) en van BUTLER c.s. (1961). De eerste auteurs zagen bij enkele patienten na adrenalectomie, die met een onderhoudsdosering cortison werden behandeld, een daling optreden van de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden tijdens toediening van 50 mg testosteronpropionaat per dag. Bij 1 patient, die met 50 mg cortison per dag werd behandeld ontstonden hierbij verschijnselen van een Addisoncrisis. Dezelfde waarneming deden Butler c.s., ook bij hun trad bij 1 patient een Addisoncrisis op door toediening van testosteron, ondanks het feit dat de cortisontoediening constant bleef.

#### *d. Invloed van schildklierhormonen op de bijnierschorsfunctie*

De studies van LEVIN & DAUGHADAY (1955), PETERSON (1958) BROWN c.s. (1958), DI RAIMONDO c.s. (1958) en MIKULAJ & NEMETH (1958) leiden alle tot dezelfde conclusie, namelijk dat:

- a. de plasmaspiegel van 17-hydroxycorticosteroiden bij hyperthyroidie en myxoedeem binnen de normale grenzen blijft,
- b. de verdwijningssnelheid van cortisol uit bloed bij hyperthyroidie versneld en bij myxoedeem vertraagd is,
- c. de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden in de urine bij hyperthyroidie hoog normaal en bij myxoedeem verlaagd is (zie ook ENGSTROM & MASON 1944).
- d. ook het metabolisme van de bijnierschors-hormonen door de schildklierfunctie beïnvloed wordt (zie COST, 1964):  
myxoedeem geeft een sterk overheersen van de 11 $\beta$ -hydroxymetabolieten  
hyperthyroidie geeft een sterk overheersen van de 11-oxo-metabolieten.

ACTH doet volgens Brown c.s. de niet geconjugeerde 17-hydroxycorticosteroiden in het plasma bij hyperthyroidie minder sterk stijgen dan bij myxoedeem, de geconjugeerde 17-hydroxycorticosteroiden stijgen echter sterker.

Volgens FELBER c.s. (1959) toont bij patienten met hyperthyroidie de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden tijdens een 2-daagse ACTH-toediening de eerste dag een normale stijging, de tweede dag echter geen verdere stijging, zoals bij normale personen wel het geval is (uitputting van de bijnier?).

## 2. INVLOED VAN FUNCTIESTOORNISSEN VAN ORGANEN DIE BETROKKEN ZIJN BIJ HET METABOLISME VAN DE BIJNIERSCHORSHORMONEN

### *a. Invloed van leverfunctiestoornissen*

Hoewel de lever niet de enige plaats is waar de corticosteroiden worden omgezet (zie boven) blijft dit orgaan toch waarschijnlijk het belangrijkste, zeker voor de conjugatie (PETERSON 1960).

Uit de studies van BROWN c.s. (1954), ENGLERT c.s. (1957) en speciaal uit die van PETERSON (1960) blijkt dat bij patienten met leverziekten (meest cirrhose):

- a. de biologische halfwaarde tijd van cortisol sterk verlengd is, die van corticosteron aan de bovengrens van normaal is, en die van cortison evenals van dihydro- en tetrahydroderivaten van cortisol en cortison normaal zijn,
- b. de bloedspiegel van cortisol normaal is en die van corticosteron laag normaal,
- c. de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden en van 17-oxo (=keto)steroiden verlaagd zijn.
- d. de produktie van cortisol en in mindere mate van corticosteron, verlaagd is.

### *b. Invloed van nierfunctiestoornissen*

ENGLERT c.s. (1958) vonden bij patienten met nierfunctiestoornissen in de meeste gevallen een normale verdwijning uit het plasma van de niet-geconjugeerde 17-hydroxycorticosteroiden na een cortisol infuus. De verdwijning van de geconjugeerde 17-hydroxycorticosteroiden was daarentegen sterk vertraagd. De plasmaspiegel van niet-geconjugeerde 17-hydroxycorticosteroiden was normaal.

PEKKARINEN c.s. (1959) en KASSANEN c.s. (1959) vonden bij eenzelfde groep patienten met nierfunctiestoornissen de spiegels van niet-geconjugeerde 17-hydroxycorticosteroiden in het bloed 's morgens om 8 uur hoog normaal, 's avonds om 8 uur echter significant hoger dan bij normale personen. De spiegels van geconjugeerde 17-hydroxycorticosteroiden waren 's morgens en 's avonds beide significant verhoogd.

## **F. Enkele gegevens over de bijnierschorsfunctie bij dieren**

Het is niet de bedoeling hier uitgebreid in te gaan op de, vrij aanzienlijke verschillen in morphologie (zie o.a. SYMINGTON 1962) en functie van de bijnierschors tussen de verschillende diersoorten. Alleen willen we in verband met de beoordeling van experimentele gegevens over het

effect van corticosteroiden bij dieren hier een kort overzicht geven van de cortisol/corticosteron-ratio zoals deze zich voordoet in het bloed van enkele species (o.a. BUSH, 1953) :

<i>species</i>	cortisol/corticosteron-ratio
Cavia	> 40
Rhesus aap	20
Mens	10
Hond	6
Kat	4
Konijn	< 0.10
Rat	< 0.05

**MOGELIJK VERBAND TUSSEN BIJNIERSCHORSHORMONEN  
EN CARA (ASTMA)**

**A. Gegevens, ontleend aan de invloeden van bijnierschorssteroiden op  
fysiologie en pathologie, voor zover deze van betekenis kunnen zijn  
voor de CARA (astma)**

De *reversibele, passagère* astmatische verschijnselen worden veroorzaakt door:

spasmus van de bronchiaalmusculatuur  
oedeem van de bronchuswand  
toegenomen slijmproductie

De mechanismen waardoor deze reversibele bronchusobstructie wordt  
teweeggebracht berusten, voor zover bekend, op:

- a. allergie, door reactie tussen een binnendringend antigeen (allergeen)  
en in de weefsels aanwezige antilichamen (met name reagenten),  
komen tussenstoffen vrij, met name histamine, die aanleiding geven  
tot het ontstaan van de bovengenoemde oorzaken van de bronchus-  
obstructie
- b. hyperreactiviteit (Currie, Tiffenau, De Vries), met name een grotere  
gevoeligheid voor geïnhaleerd histamine en acetylcholine. Hierbij  
is gebleken dat bij deze patienten ook een bronchusobstructie op-  
treedt door specifieke prikkels (o.a. zwaveldioxyde, mist). Welke  
tussenstoffen hierbij een rol spelen is nog niet bekend. Anderzijds  
zal gemakkelijker een reactie optreden op de als gevolg van een  
antigeen-antilichaamreactie vrijkomende stoffen, met name hista-  
mine. In hoeverre hierbij de endogene histamineproductie en stof-  
wisseling gestoord zijn en/of er een afwijkend sympaticus-para-  
sympaticus evenwicht bestaat, is nog de vraag.

*Irreversibele, mechanische* veranderingen treden hierbij op de duur veel-  
al als complicerende factor op.

Deze bestaan met name uit:

fibrose en emphyseem

Dat hierbij veranderingen van het bindweefsel mede van betekenis zijn  
lijkt niet uitgesloten.

In het hiernavolgende willen we trachten na te gaan in hoeverre  
bijnierschors-hormonen een invloed hebben op de anatomische en func-



tionele weefselveranderingen die tot de bronchusobstructie leiden en in hoeverre deze hormonen een invloed hebben op de processen die deze weefselveranderingen doen ontstaan.

Daar tot dusver aan ons inzicht over de ontstaanswijze van de astmatische veranderingen nog veel ontbreekt, zullen we ons moeten beperken tot een fragmentarisch overzicht van een aantal, mogelijk in aanmerking komende, factoren. Bovendien moeten we in het oog houden dat niet van alle waargenomen verschijnselen duidelijk is of het om pathogenetische processen of om bijkomstige verschijnselen gaat.

In dit kader zullen we achtereenvolgens bespreken:

1. de weefselveranderingen die bij het CARA (astma) worden gevonden
2. processen, die mogelijk van betekenis zijn voor het ontstaan van de anatomische en functionele veranderingen, met name
  - a. de antilichaamproductie
  - b. allergische reactie
  - c. de stofwisseling van en gevoeligheid voor histamine

#### A 1. INVLOED VAN BIJNIERSCHORSHORMONEN OP HET HISTOPATHOLOGISCHE BEELD

##### 1. Anatomische weefselveranderingen bij CARA (astma)

Over de post-mortale bevindingen bij patienten, gestorven tijdens een benauwdheidsaanval, is een vrij groot aantal publikaties verschenen, waarin meestal vrijwel hetzelfde beeld wordt beschreven (o.a. HUBER & KOESSLER, 1922; UNGER 1945; WINER 1950; GLOOR 1954; BOHRD 1959). De laatste jaren zijn deze gegevens aangevuld met de resultaten van longbiopsieën, die een in principe overeenkomstig beeld vertonen met enige nadere differentiatie (o.a. GLYNN & MICHAELS 1960); KOURILSKY & HINGLAIS 1960).

De duidelijkste afwijkingen worden gevonden in de middelgrote kraakbeenhoudende bronchi met een diameter van ca. 1-4 mm. Dit zal waarschijnlijk samenhangen met de grootte van geïnhalede partikeltjes (zie ABRAMSEN 1950). In het kort samengevat betreft dit

1. in het *bronchus lumen* bevindt zich veel taai slijm dat het lumen soms geheel opvult en waarin zich vaak cellen en celresten bevinden (afgestoten trilhaarcellen, eosinophile leucocyten, Charcot-Leyden-kristallen, Curschmann-spiralen)
2. de *bronchuswand* toont veelal duidelijke veranderingen:
  - a. de trilhaarcellen zijn voor een groot deel vervangen door slijmcellen (zowel bij 'astma' als bij 'bronchitis', zie o.a. REID (1960), GLYNN & MICHAELS 1960).Soms zijn de trilhaarcellen ten dele afgestoten, soms wordt lokaal een squameuze metaplasie aangetroffen.

- b. de slijmklieren zijn vaak vergroot met een toename van de muceuze cellen ten koste van de sereuze, met name bij 'bronchitis' (GLYNN & MICHAELS 1960, REID 1960)
  - c. de basaalmembraan van epitheel en klieren toont een hyaliene zwelling. BOHRD (1959) maakte het waarschijnlijk dat het hierbij niet een verdikking van de basaal membraan als zodanig betreft, doch een afzetting direct onder en in de basaalmembraan van een homogeen, PAS-positief materiaal.
  - d. het bindweefsel vertoont vaak in meer of mindere mate oedeem. Locale fibrose, poliep- en plooivorming worden gevonden (HERS 1960). Het aantal mestcellen is vaak toegenomen (SALVATO 1959).
  - e. er bestaat een sterke cellulaire infiltratie vooral van de eosinophile leucocyten bij 'astma' (Glynn & Michaels), welke cellen zich ook in de basaalmembraan en tussen de epitheelcellen bevinden tot in het bronchuslumen. Verder werden vaak groepjes plasmacellen en lymphocyten gevonden. Is er een bacteriële ontsteking aanwezig, dan bestaan de infiltraatcellen grotendeels uit polynucleairen.
3. De *spierlaag* is volgens de metingen van HUBER & KOESSLER (1922) en KOUNTZ & ALEXANDER (1925) verdikt. Anderen vonden dit moeilijk te beoordelen of meenden dat dit geheel afwezig was (o.a. GLYNN & MICHAELS 1960). THOMSON (1945) vond in het spierweefsel geen eosinophile leucocyten.

THIEME & SHELDON (1938) en WINER (1950) vonden bij astmapatienten die buiten een aanval, door een andere oorzaak waren overleden, veel geringere bronchusveranderingen. Wel bleken regelmatige verdikkingen van de basaalmembraan aanwezig. Het is natuurlijk de vraag of met nieuwere technieken niet meer afwijkingen (mestcellen, bindweefselgronds substantie) gevonden zouden zijn.

Interessant is nog de waarneming van THOMSON (1945) die een obductie beschreef van een vrouw, overleden tijdens een astma-aanval en die tevens een teratoom van het ovarium bleek te hebben. De longen vertoonden de boven beschreven bronchusveranderingen. Het bleek nu dat het in het teratoom aanwezige 'luchtweg epitheel' dezelfde afwijkingen vertoonde, met name verdikking van de basaalmembraan en eosinophilie, terwijl deze veranderingen scherp waren afgegrensd bij de overgang naar 'plaveisel epitheel'.

## *2. Anatomische weefselverandering bij experimenteel astma*

Uitvoerige gegevens over de veranderingen bij experimentele astma-aanvallen bij caviae zijn beschreven door KALLOS & PAGEL (1937).

Zij vonden sterk op de beschreven 'astmatische' veranderingen gelijkende beelden bij caviae, die na algemene sensibilisatie door

middel van een aerosol aan het antigeen geëxposeerd werden: sterke eosinophilie van bronchus mucosa en alveolaire septa, oedemateuze verdikking van de bronchuswand, verdikte basaal membranen, veel slijmcellen. Na een aerosol met histamine of acetylcholine ontstond weliswaar hetzelfde klinische beeld, doch het histopathologische beeld was dat van een 'banale bronchitis': slijm met afgestoten epitheelcellen in het bronchus lumen, slijmvlies oedeem en duidelijke circulatie stoornissen, echter een slechts geringe eosinophilie.

WARREN & DIXON (1948) vonden na intraveneuze toediening van histamine bij caviae bronchusobstructie door een duidelijk slijmvlies-oedeem. Na toediening van een parasymphathico-mimeticum (Doryl) ontstond eveneens bronchusobstructie (en volumen pulmonum auctum) maar als gevolg van een contractie en verdikking van de bronchus musculatuur, zonder slijmvliesoedeem.

### *3. Anatomische weefselveranderingen bij hooikoorts en rhinitis vasomotorica*

De hierboven, bij de CARA (astma) beschreven, veranderingen komen in grote mate overeen met die welke in de neus worden gevonden bij hooikoorts en rhinitis vasomotorica (HUBER & KOESSLER 1922; KOUNTZ & ALEXANDER 1928). Daar over deze veranderingen meer gedetailleerde gegevens beschikbaar zijn en bovendien gegevens aanwezig over de invloed van bijnierschors hormonen hierop, zullen we deze hier in het kort bespreken.

In biopsieën, genomen kort na het begin van een rhinitisaanval, vond HANSEL (1929) alleen oedeem in de subepitheliale bindweefsel-laag, met eosinophile infiltratie. Bestonden de klachten reeds langer, dan waren de afwijkingen veel uitgebreider. Het epitheel toonde veranderingen zoals boven bij het astma beschreven, met o.a. een toename van de slijmcellen ten koste van de trilhaarcellen. De basaalmembraan was vaak verdikt. Het onderliggende bindweefsel was sterk oedemateus (soms leidend tot poliepvorming) met vele bloedvaten (waarvan de wand soms gedeeltelijk verdikt). Eosinophile leucocyten waren talrijk in het bindweefsel, vooral subepitheliaal, in de basaal membraan en tussen de epitheelcellen (migratie naar de neusholte?).

WEISKOPF & BURN (1958), BUCHHOLZ (1958) en MESSERKLINGER (1960) vonden een hoog gehalte aan zure mucopolysacchariden in het stroma van neuspoliepen. HLAVÁČEK & LOJDA (1960) namen aan dat tijdens een aanval als gevolg van een stoornis in het hyaluronzuur-hyaluronidase evenwicht een depolymerisatie optreedt van hyaluronzuur, waardoor de osmotische activiteit toeneemt en het watergehalte hoger wordt.

Talrijke mestcellen in het stroma van neuspoliepen en hypertro-

phisch neusslijmvlies werden gevonden door HLAVÁČEK & LOJDA (1960), HUSSAREK & NEUHOLD (1960) en MESSERKLINGER (1960). Messerklinger beschreef in het algemeen bij toenemende eosinophile infiltraten een afname van de kleurbaarheid van de mestcellen.

Verskillende gegevens zijn aanwezig over de invloed van *ACTH-corticosteroiden* op de boven beschreven veranderingen (o.a. RAPPA-PORT c.s. 1951; TEZEL 1960; HLAVÁČEK & LOJDA 1960; MESSERKLINGER 1960), waarbij een teruggang van de veranderingen wordt beschreven. Zo vonden Rappaport c.s. bij voor ragweed pollen overgevoelige patienten tijdens een hooikoortsaanval weliswaar met de gebruikelijke kleurtechnieken (haematoxyline-eosine en Giemsa-kleuring) vrijwel geen verschil tussen de histologische afwijkingen voor en na een 4-daagse ACTH-kuur. Ook klinisch waren trouwens slechts 9 van de 26 patienten verbeterd. Daarentegen bleek met gebruikmaking van de PAS-kleuring (zie verder) belangrijke verschillen tussen de bevindingen voor en na de ACTH-kuur aanwezig. Met name bleek de kleurbaarheid van de bindweefsel-grondsubstantie, van de basaal membranen van bloedvaten, epitheel en klieren en van de inter-epitheliale tussenstof, die voor de behandeling vrijwel verdwenen was, na de ACTH-kuur voor een belangrijk deel hersteld te zijn. Ook toonden bij de meeste patienten de fibroblasten en de 'pleomorfe multinucleaire cellen' na de kuur weer duidelijker PAS-positieve granula. Messerklinger (1960) beschreef na corticosteroid-therapie een afname van het aantal mestcellen, waardoor hij vermoedde dat de nieuw-vorming van histamine verminderde.

Om dit fragmentarische klinische beeld wat meer achtergrond te geven, hebben we gemeend in het hierna volgende een overzicht te moeten geven over een aantal experimentele gegevens betreffende de werking van corticosteroiden op het bindweefsel. Dit temeer daar zowel de moderne ontwikkeling van de kennis van het bindweefsel als de kennis van de invloeden van corticosteroiden op de daarin optredende overgevoelighedsreactie van fundamentele betekenis lijken te worden voor ons inzicht omtrent de pathogenese van de CARA.

## A 2. INVLOED VAN BIJNIERSCHORSHORMONEN OP HET BINDWEEFSEL

### Samenstelling van het bindweefsel

Onze inzichten omtrent de betekenis van het bindweefsel, o.a. als intermediair tussen bloed en cellen als chemische en mechanische barrière tegen vreemde stoffen, zijn de laatste jaren wterk toegenomen. Dit berust voor een belangrijk deel op werk betreffende de spreidingsfactor, ontdekt door Duran Reynals in 1927, en de samenstelling van de bindweefsel-grondsubstantie, voor het eerst aangegeven door Sylvia

Bensley in 1934, chemisch uitgebreid onderzocht door vooral K. Meyer en medewerkers (zie o.a. MEYER c.s. 1954). Fysisch-chemisch en elektronenmicroscopisch onderzoek bracht belangrijke nieuwe gezichtspunten omtrent de vezels aan het licht (o.a. JACKSON 1961). De laatste jaren hebben deze onderzoeken een nieuwe stimulans gekregen toen bleek dat vele hormonen, met name die van de bijnierschors, een belangrijke invloed op het bindweefsel uitoefenen.

Het bindweefsel bestaat in principe uit *cellen* en *tussenstof*. De laatste kan weer onderverdeeld worden in *vezels* en amorphe tussenstof ook wel *bindweefsel-grondsubstantie* genoemd.

De *voornaamste bindweefselcellen* zijn :

1. fibrocyten
2. mestcellen (zie aldaar)
3. histiocyten

ad 1. *fibrocyten* zijn de meest voorkomende cellen ( $\pm$  80-90% van het totaal). Deze zijn in de regel spoelvormig met spitse uitlopers. Ze zijn nauw betrokken bij de vorming van de vezels en waarschijnlijk ook bij de vorming van de grondsubstantie (GERSH & CATCHPOLE 1949, RAPPAPORT 1953, weefselkweekstudie van GROSSFELD 1957).

ad 3. *histiocyten* spelen door hun fagocyterend vermogen een belangrijke rol bij het verwijderen van celresten, binnengedrongen stofpartikels en bacteriën. In actief fagocyterende toestand zijn ze vrijwel niet te onderscheiden van de niet-autochtone macrophagen.

De *vezels* worden onderscheiden in:

1. collage vezels
2. reticuline vezels
3. elastine vezels.

ad 1. de *collagene vezels* variëren in doorsnee van enkele tot ruim 100  $\mu$ , zijn onvertakt en komen vaak in bundels voor. De afzonderlijke vezels blijken bij sterkere vergroting te zijn opgebouwd uit fibrillen (0,3-0,5  $\mu$  in doorsnede), samengekit door amorphe tussenstof. Elektronenmicroscopisch onderzoek toonde een karakteristieke dwarse streping met een hoofdperiodiciteit van ca. 640 Å. De fibrillen zelf bestaan uit een aantal protofibrillen (GROSS & SMITT 1948), opgebouwd uit langgerekte eiwit-macromoleculen met een typische aminozuursamenstelling, waarbij vooral het gehalte van hydroxyproline kenmerkend is (BOWES c.s. 1953).

ad. 2. *reticuline vezels* zijn evenals collage vezels uit fibrillen opgebouwd, die dezelfde periodiciteit vertonen (KRAMER & LITTLE 1953) en dezelfde aminozuursamenstelling hebben (WINDRUM c.s. 1955).

Beide worden niet gesplitst door trypsine, wel door collagenase (ROBB-SMITH 1953; DRESNER & SCHUBERT 1955). Anderzijds onderscheiden ze zich van de collage vezels door hun geringere doorsnede (ca. 1  $\mu$ ), hun vertakkingen en hun gedrag tegenover verschillende kleurstoffen (o.a. zilverimpregnatie). Dit laatste is met name ook het geval tegenover de PAS-reactie (zie onder bindweefsel-grondsubstantie), waardoor de reticuline vezels rood, de collage vezels nauwelijks gekleurd worden. Waarschijnlijk is dit het gevolg van de grotere hoeveelheid tussenstof in de reticulinevezels (GLEGG c.s. 1953; WINDRUM c.s. 1955, verder zie onder bindweefsel-grondsubstantie). Reticulinevezels komen voor als een netwerk tussen de andere bindweefselbestanddelen (vezels, cellen). Reticuline membranen, ingebed in grondsubstantie, vormen de zogenaamde basaalmembranen, welke we steeds aantreffen op de grens tussen bindweefsel en andere structuren (epitheel, endotheel). ad 3. *elastinevezels* zijn eveneens dunne vertakkende vezels die in tegenstelling tot de voorgaande echter homogeen zijn en geen periodiciteit vertonen. Ze zijn chemisch zeer resistent. Zoals hun naam reeds aangeeft zijn ze verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de elastische eigenschappen van de weefsels.

### *Bindweefsel-grondsubstantie*

Cellen en vezels liggen ingebed in een amorphe grondsubstantie. De consistentie hiervan varieert van dun vloeibaar (gewrichtsvloeistof, glasvocht) tot rubberachtig (kraakbeen). In het skeletweefsel zijn er Ca-zouten in neergeslagen. De grondsubstantie bestaat in principe uit:

1. een microscopisch homogene *tussenstof*, geproduceerd door de bindweefselcellen.
2. het hieraan gebonden *weefselvocht*, dat wil zeggen water met o.a. eiwitten, mineralen en stofwisselingsprodukten, waarvan de samenstelling is gekoppeld aan die van het bloedplasma.

ad 1. Dat zich tussen de cellen en vezels een tussenstof bevindt die de vrije passage van water en daarin opgeloste stoffen verhindert, werd reeds in 1934 door Bensley aangetoond. De chemische aard van deze tussenstof, die voor een aanzienlijk deel uit mucopolysacchariden bleek te bestaan werd uitvoerig bestudeerd door K. Meyer en medewerkers (zie o.a. MEYER 1954).

Mucopolysacchariden behoren tot de *hexosamine bevattende verbindingen*. Deze werden door Meyer als volgt ingedeeld:

1. *mucopolysacchariden*: deze komen of vrij voor, of zijn met eenvoudige chemische middelen (alkali, sterke zoutoplossingen) vrij te maken uit hun verbindingen met andere groot moleculaire stoffen zoals eiwitten. Ze kunnen verdeeld worden in:

- a. *neutrale* mucopolysacchariden, die naast hexosamine alleen hexosen en pentosen (fucose) bevatten
- b. *zure* mucopolysacchariden, die hiernaast hexuronzuur en soms ook zwavelzuur bevatten.

De voornaamste zure mucopolysacchariden zijn:

hyaluronzuur: opgebouwd uit N-acetyl-d-glucosamine en d-glucuronzuur.

chondroitinesulfaat: opgebouwd uit N-acetyl-d-chondrosamine, d-glucuronzuur en zwavelzuur.

Meyer onderscheidt hierin drie vormen, respectievelijk A, B en C genoemd.

heparine: opgebouwd uit glucosamine, d-glucuronzuur en zwavelzuur.

- 2. *mucoproteïnen*: stoffen waarin hexosamine bevattende polysacchariden gevonden worden in stevige binding met peptiden. De eiwitreacties overheersen hierbij.  
Het hexosaminegehalte bedraagt meer dan 4%. Hiertoe behoren o.a. de serum-mucoproteïnen.
- 3. *glycoproteïnen*: stoffen als 2, maar waarbij het hexosaminegehalte minder dan 4% bedraagt.

In de bindweefsel-grondsubstantie komen zeker 2 zure mucopolysacchariden voor, in onderling verschillende verhoudingen, namelijk hyaluronzuur en chondroitinesulfaat. Gewrichtsvloeistof en glasvocht bevatten bijv. voornamelijk hyaluronzuur, kraakbeen daarentegen voornamelijk chondroitinesulfaat. Beide komen in hoog gepolymeriseerde vorm voor, met een moleculairgewicht dat respectievelijk minstens 500.000 en tussen 200.000 en 400.000 bedraagt, doch waarschijnlijk nog belangrijk hoger is (BLIX & SNELLMAN, geciteerd door MEYER 1949). Het hyaluronzuur heeft een sterk wateropnemend vermogen en is daardoor van grote betekenis bij de lokalisatie van het extra-cellulaire water. Het chondroitinesulfaat speelt met zijn sterk geladen aniongroepen een belangrijke rol bij het transport van electrolyten.

Testis hyaluronidase, dat volgens CHAIN & DUTHIE (1940) identiek bleek met de spreidingsfactor van Duran Reynals, is in staat hyaluronzuur en chondroitinesulfaat A en C te depolymeriseren (bacterieel hyaluronidase, afkomstig van o.a. pneumo-, strepto- en staphylococci, splitst alleen hyaluronzuur). Hierdoor neemt de permeabiliteit van het bindweefsel sterk toe. Invoer van bepaalde groot-moleculaire stoffen (dextran) herstelde in de proeven van WELLS (1954) de oude toestand.

De zure mucopolysacchariden komen in het bindweefsel waarschijnlijk als aggregaten, gebonden aan een netwerk van eiwit macromoleculen voor (MEYER & CHAFFEE 1940; WELLS 1954; SHATTON & SCHUBERT 1954). Splitting van het eiwitnetwerk door trypsine gaf een irreversibele passageversterking (WELLS 1954).

De bindweefsel-grondsubstantie is met de histologische routine-technieken slecht te fixeren en te kleuren. Er bestaan echter enkele



meer speciale technieken die ons inzicht in de bindweefselstructuur (en -reacties) belangrijk hebben uitgebreid, met name de metachromasie en de PAS-reactie.

Onder *metachromasie* (EHRlich 1877) verstaan we het verschijnsel dat een weefselbestanddeel na behandeling met een bepaalde (basische) kleurstof een andere kleur aanneemt dan die welke de oorspronkelijke kleurstofoplossing bezat. Veelal wordt hiervoor toluidineblauw gebruikt dat in de gebruikelijke oplossingen een blauwe kleur heeft, doch onder bepaalde omstandigheden een rood-violette kleur aanneemt. Dit is met name het geval bij chondroitinesulfaat. Het mechanisme van de metachromasie is nog niet geheel duidelijk: concentratie, polymerisatie? (zie MC. MANUS 1954).

De *Periodic Acid Schiff* (PAS)-reactie (MC. MANUS 1948, HOTCHKISS 1948) berust op het feit dat aldehyden, die na oxydatie door perjoodzuur uit 1-2 glycolgroepen ontstaan, in staat zijn om door zwavelzuur gebleekt fuchsine (Schiff reagens) zijn oorspronkelijke purperrode kleur te hergeven.

Metachromasie is een eigenschap van alle stoffen met 'repeterende' zure groepen, met name van chondroitinesulfaat. Volgens WISLOCKI c.s. (1947) vertoont ook hyaluronzuur metachromasie. HAYASHI c.s. (1955) vonden de metachromasie van hyaluronzuur pH afhankelijk (wel bij pH 7,0, niet bij pH 1,0) hetgeen niet het geval was met chondroitinesulfaat. Na behandeling met testis hyaluronidase verdwenen de metachromasie van hyaluronzuur en chondroitinesulfaat (A?).

Gezuiverd hyaluronzuur en chondroitinesulfaat tonen weinig of geen PAS-reactie (DAVIES 1952, GLEGG c.s. 1952, HAYASHI 1955). In overeenstemming hiermee toont de normale bindweefsel-grondsubstantie slechts een zwak positieve PAS-reactie (GERSH 1952). Depolymerisatie van hyaluronzuur, en in mindere mate ook van chondroitinesulfaat, door hyaluronidase deed de PAS-reactie echter sterk toenemen (HAYASHI 1952). Ook GERSH (1952) wijt de PAS-reactie van bindweefsel onder pathologische omstandigheden aan een depolymerisatie van de mucopolysacchariden. Dit komt dus overeen met de bevinding van MEYER & FELLIG (1950) dat perjoodzuur alleen de eindgroepen van lange ketenstructuren aantast!

Terwijl dus de normale bindweefsel-grondsubstantie (en ook de collageen vezels) maar zwak PAS-positief zijn vertonen reticuline vezels en basaalmembranen een sterke PAS-reactie. De laatste vinden we steeds als een optisch homogene laag tussen bindweefsel en ecto- of endodermale weefsels en als grensvlak tussen bindweefsel en meer gedifferentieerde mesenchymale weefsels (bloedvaten bijv.). Deze structuren zijn niet metachromatisch, het is dus onwaarschijnlijk dat hierin hoeveelheden hyaluronzuur of chondroitinesulfaat van betekenis voorkomen.

De nauwe samenhang tussen basaalmembranen en reticuline vezels (zie boven) alsmede hun overeenkomstige kleurreacties doen vermoeden



dat beide een soortgelijk materiaal bevatten dat verantwoordelijk is voor de PAS-reactie. GLEGG c.s. (1953, 1954) hydrolyseerden reticuline en collagene vezels, waarna ze het verkregen materiaal papierchromatografisch onderzochten. Het bleek verschillende suikers, met name galactose, mannose, fucose en glucose te bevatten, waarbij de hoeveelheid uit reticuline vezels belangrijk groter was dan die uit collagene vezels. Ook WINDRUM c.s. (1955) vonden in reticuline vezels een vrij belangrijke hoeveelheid koolhydraten, met name galactose, mannose en fucose en een geringe hoeveelheid glucosamine. Glucose, glucuronzuur en zwavelzuur konden ze niet aantonen. Gezien de vrij grote hoeveelheid vetzuren (voornamelijk myristinezuur) die aanwezig was, beschouwden ze reticuline als een lipo-glyco-proteïne.

In hoeverre deze gegevens de werkelijke samenstelling van het PAS positieve materiaal van reticuline en basaalmembranen weergeven is moeilijk uit te maken, daar uiteraard steeds van een onzuiver materiaal moest worden uitgegaan.

De verschillende kleureigenschappen van diverse basaalmembranen (LILLIE 1952) doet verder vermoeden dat de chemische samenstelling van de basaalmembranen niet overal gelijk is.

Van betekenis is verder nog dat reticuline en basaalmembranen antigene eigenschappen bezitten (CRUICKSHANK & HILL, 1953). Volgens SCOTT (1955) is het antigeen van beide niet identiek.

Ongetwijfeld bestaat er een nauwe samenhang tussen cellen, vezels en grondsubstantie. Allereerst zijn de cellen de producenten van de vezels (fibrocyten) en grondsubstantie (fibrocyten, mestcellen?). Verder komt er in de vezels dus steeds een hoeveelheid tussenstof voor, waarvan de samenstelling waarschijnlijk van essentiële betekenis is voor de opbouw van de vezels (o.a. GRASSMANN c.s. 1957; BANGA & BALÓ 1957; DELAUNAY & BAZIN 1957). Ook beschreven laatstgenoemde auteurs dat bacteriële produkten (o.a. typhus endotoxin, staphylococci en pneumococci polysacchariden) aanleiding gaven tot de vorming van abnormale collagene vezels.

#### *Invloeden van bijnierschors hormonen*

Bijnierschors hormonen blijken een belangrijke invloed uit te oefenen op alle delen van het bindweefsel, hetgeen o.a. van grote betekenis is voor het anti-phlogistisch effect. In het algemeen is het effect van mineralocorticoiden tegenovergesteld aan dat van glucocorticoiden.

De glucocorticoiden, waarvan cortison en cortisol veelvuldig werden bestudeerd, hebben een remmend effect op de bindweefselvorming en -reactie (o.a. LABHART 1960). Dit geldt zowel voor het dierexperiment (o.a. CASTOR & BAKER, 1950; CAVALLERO & BRACCINI, 1951) als voor de mens (MANCINI c.s. 1960, effect van o.a. 20 mg prednisolon dd.).

In de proeven van Castor & Baker trad onder continue hormoonbehandeling na ca. 160 dagen een herstel van de afwijkingen op.

Het meest uitvoerig zijn de bindweefselveranderingen bestudeerd aan de wondgenezing. Er bleken hierbij belangrijke verschillen in gevoeligheid tussen de verschillende diersoorten te bestaan.

Bij het *konijn* verkregen HOWES c.s. (1950) met 10 mg cortison/kg dd. tot 18 dagen een volledige onderdrukking van de vorming van granulatieweefsel. Met 2-2,5 mg/kg ontstond na ca. 7 dagen enige fibrocytenontwikkeling rond de bloedvaten. Ook RAGAN c.s. (1949, 1950) zagen met 10 mg cortison/kg dd. vrijwel geen granulatieweefsel ontstaan en vonden een vertraging met 5-7,5 mg, evenals BANGHAM c.s. (1951).

Ook de *muis* bleek gevoelig voor de invloed van bijnierschors-hormonen, SPAIN c.s. (1950) zagen met ca. 40 mg(!) cortison/kg dd. een vrijwel volledige onderdrukking van de bindweefselvorming, wel vond epithelisatie plaats.

ALRICH c.s. (1951) gaven *ratten* 40 mg cortison/kg dd. en vonden hierbij vooral gedurende de eerste 6 dagen na het aanbrengen van een wond een remming van de bindweefselvorming. Bijniere extirpatie en ACTH 4 mg dd. hadden weinig invloed. BANGHAM (1951) zag met 12,5 mg cortison/kg/dd. geen kwalitatieve maar wel enige kwantitatieve beïnvloeding.

UPTON & COON (1951) en BANGHAM (1951) vonden bij *caviae* met respectievelijk 40 en 12,5 mg cortison/kg dd. geen duidelijke invloed op de vorming van granulatieweefsel.

Therapeutische doseringen ACTH (ca. 40 mg dd.) bij de *mens* hadden volgens CREDITOR c.s. (1950) een duidelijke remming, volgens RAGAN c.s. (1950) eveneens een vertraging van de bindweefselvorming in een wond tot gevolg, wel trad epitheel proliferatie op (Creditor).

*Samenvattende* blijkt dus dat er belangrijke speciesverschillen in gevoeligheid van bijnierschors-hormonen op de wondgenezing (althans op de bindweefselvorming) bestaan. De gevoeligheid neemt af in de serie konijn-muis-rat-cavia. Ook de mens is gevoelig. Verder bestaat er een duidelijke samenhang met de hormoondosering, waarbij doseringen, vergelijkbaar met hoge therapeutische, bij mens en konijn een remming geven, terwijl met aanzienlijk hogere bij konijn en muis een vrijwel volledige onderdrukking van de bindweefselvorming wordt verkregen. Mogelijk neemt onder continuebehandeling het effect weer af.

Naast deze algemene gegevens bestaan er ook een aantal die betrekking hebben op de beïnvloeding van enkele afzonderlijke bindweefselbestanddelen.

DOUGHERTY c.s. (1956) vonden bijv. na subcutane of intraperitoneale

toediening van 0,01 tot 1 mg cortisol bij muizen de duidelijkste veranderingen aan de *fibrocyten*. Deze namen een meer spherische vorm aan met intrekking van de uitlopers. Corticosteron 5 mg dd. gaf daarentegen geen morphologische veranderingen (principeel verschil of alleen uiting van snellere verdwijning?). Door middel van kleurtechnieken en met radioactief gemerkte steroiden maakten genoemde auteurs het waarschijnlijk dat cortisol in tegenstelling tot andere steroiden geconcentreerd wordt in of aan de oppervlakte van de fibrocyten.

Bij in vitro proeven werd o.a. een remming van de fibrocytenmigratie gevonden door KAUFMAN c.s. (1953, kippen embryonaal weefsel) met 5-100  $\mu$ g cortisol/ml. Deze remming trad de eerste 2 dagen op, de volgende dagen was geen duidelijk effect merkbaar. Ook GROSSFELD (1959) met 125  $\mu$ g cortisol/ml en HOLDEN & ADAMS (1957) met 5-100  $\mu$ g cortisol/ml vonden een fibrocyten-remming. Holden & Adams konden geen invloed op de mitosen aantonen. De hierbij gebruikte concentraties zijn echter zo hoog (volgens Grossfeld trad hierbij een remming van het O<sub>2</sub> gebruik op) dat deze gegevens voor de effecten in vivo van geen betekenis lijken.

Zowel de *bindweefsel-grondsubstantie* als de *vezels* namen in hoeveelheid af tijdens behandeling met gluco-corticoiden (o.a. CASTOR & BAKER 1950 en CAVALLERO & BRACCINI 1951 bij ratten; MANCINI c.s. 1960 bij mensen). Naast deze kwantitatieve traden ook kwalitatieve veranderingen op. Zo beschreven Castor & Baker dat de collageen vezels na lokale toediening van cortisol als in compacte massa's gerangschikt lagen. Mancini c.s. vonden na 4 weken hormoon-toediening (o.a. dus 20 mg prednison dd.) de collageen vezels 'atrophisch' en de elastine vezels 'gefragmenteerd'.

De verhouding hexosamine/collageen (die een grove benadering van de verhouding grondsubstantie/vezels inhoudt) nam volgens SOBEL c.s. (1958) af bij ratten behandeld met 30 mg cortison/kg dd. Ook in huidbiopsieën van patienten behandeld met corticosteroiden (o.a. prednison 15-20 mg dd) nam de verhouding hexosamine/collageen in het algemeen af (WRIGHT c.s. 1960). In overeenstemming hiermee zag ASBOE HANSEN (1950) een afname van de metachromasie van de bindweefsel-grondsubstantie bij reumapatienten behandeld met ACTH of cortison. LAYTON (1951) vond bij jonge opgroeiende ratten, onder behandeling met 20 mg cortison/kg dd. een sterke remming van de S<sup>35</sup>incorporatie in de huid (gepaard met een sterke afname van de collageen vezels en bindweefsel-grondsubstantie in het histologische beeld). SCHILLER & DORFMAN (1957) namen een afname waar van de C<sup>14</sup> incorporatie in het hyaluronzuur en van de C<sup>14</sup> en S<sup>35</sup>incorporatie in het chondroïtine zwavelzuur van de huid van ratten behandeld met 4 dagen 25 mg cortison/kg dd. Therapeutische doseringen cortison of

cortisol (algemeen of lokaal toegediend) bij patienten met reumatoïde arthritis gaven in de gezonde en zieke gewrichten een hogere viscositeit van de gewrichtsvloeistof ten gevolge van een toegenomen polymerisatie van het hyaluronzuur (DIXON & BYWATERS 1953; SUNDBLAD c.s. 1954).

Met de veranderingen die in de bindweefsel-grondsubstantie optreden worden ook de *weefselpermeabiliteit* en het effect van hyaluronidase hierop door bijnierschors-hormonen beïnvloed. Dit werd o.a. uitvoerig bestudeerd door OPSAHL, DURAN REYNALS en medewerkers (1949). Zij vonden bij de muis dat de verspreiding van een intra-cutaan ingespoten kleurstofoplossing in physidogisch zout 3 uur na toediening van een bijnierschorsextract met ca. 60% was beperkt. Ook de verspreiding van een subcutaan toegediende haemoglobineoplossing bij ratten, 10 dagen na begin van een behandeling met  $\pm 30$  mg cortison/kg dd. bleek ca. 60% geremd (DUCOMMUN c.s. 1951). Daarentegen beschreef ASBOE HANSEN (1952) bij konijnen, 5 dagen behandeld met 20 mg(!) cortison/kg dd. een toename van de verspreiding van een intracutaan ingespoten kleurstof. De resorptie van een kleurstof uit een gewricht (gemeten aan de uitscheiding in de urine) werd echter bij konijnen volgens SEIFTER c.s. (1949) wel geremd door 1 mg cortison/kg dd. PAUL c.s. (1952) konden dit laatste alleen bevestigen met intra-arteriele toediening van 1 mg cortison, niet met 7 dagen 2 mg cortison/kg dd. algemeen toegediend. Ook bij patienten met reumatoïde arthritis zagen de laatste auteurs in een overeenkomstige proefopstelling geen invloed van ACTH of cortison.

De toename van de verspreiding van kleurstoffen door gelijktijdige toediening van hyaluronidase bleek zowel in de proeven van OPSAHL c.s. (1949) en SEIFTER (1949) als in die van ASBOE HANSEN (1952) duidelijk geremd. Hetzelfde effect beschreef BIRKE (1953) bij konijnen met 10 mg cortison/kg dd. Adrenalectomie vergrootte in de proeven van OPSAHL (1949) het spreidingseffect van hyaluronidase. SHUMAN & FINESTONE (1950) vonden ook bij de mens een remming van het hyaluronidase effect op de verspreiding van een intra cutaan ingespoten kleurstof door bijnierschorsextract en -prikkeling (adrenaline, operatie).

Ook de verhoogde capillairpermeabiliteit (gemeten aan het lokaal in de huid verschijnen van een intraveneus toegediende kleurstof, bijv. trypaanblauw) ten gevolge van ontstekings- en andere prikkels wordt duidelijk door glucocorticoiden geremd. Dit geldt zowel voor de ontstekingsreactie zelf (MENKIN 1940, GRAHAM 1943) als voor verschillende bij een ontsteking vrijkomende stoffen, o.a. leucotaxine en histamine (MENKIN 1940, 1951; BANGHAM 1951; CHAPPELL c.s. 1952; HAYASHI c.s. 1955). De genoemde waarnemingen betroffen alleen konijnen, met o.a. cortisondoseringen van 5-10 mg/kg dd. Het effect was volgens Bangham reeds 3 uur na 1 hormooninjectie aanwezig. Volgens Chappell c.s.

was het na 2 en 4 dagen continue toediening duidelijker dan na 1 dag. Ook bleef het nog 45 uur na de laatste van een serie hormooninjecties waarneembaar (Chappell c.s.). VERTES & FLORIAN (1951) konden daarentegen bij de rat geen invloed van cortison op de verhoogde capillairpermeabiliteit ten gevolge van histamine vinden (cit. naar HAYASHI 1955). Wel vonden BENDITT c.s. (1950) bij de rat een remming van de verhoogde capillairpermeabiliteit ten gevolge van hyaluronidase (gemeten aan o.a. een daling van de concentratie van een intraveneus ingespoten kleurstof).

Dit effect begon na 24-48 uur en was maximaal na 96 uur continue-behandeling met ACTH of cortison  $\pm$  25 mg dd.

Samenvattend blijkt dus dat ook de bindweefsel-grondsubstantie en -vezels kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen ondergaan tijdens behandeling met glucocorticoiden, vooral in het dierexperiment (met doseringen in het algemeen van 10 mg/kg cortison dd. of meer). De fibrocytenactiviteit wordt hierbij geremd evenals de produktie van collagene vezels en vooral van bindweefsel-grondsubstantie. Mogelijk neemt de polymerisatiegraad van de mucopolysacchariden toe. Over de invloed die dit heeft op de verspreiding van ingespoten stoffen zijn de gegevens vrij tegenstrijdig. Wel blijkt het effect van hyaluronidase hierop in het algemeen te worden tegengegaan, zowel in het dierexperiment als bij de mens. De verhoogde capillair permeabiliteit ten gevolge van ontstekingsprodukten wordt eveneens (althans bij het konijn) geremd, een effect dat waarschijnlijk ontstaat door de veranderingen die in de weefsels optreden en niet alleen door de aanwezigheid van het hormoon.

Over de invloed van andere hormonen op het bindweefsel staan veel minder gegevens beschikbaar, meestal afkomstig van dierexperimenten.

De invloed van mineralocorticoiden is over het algemeen tegengesteld aan die van de glucocorticoiden. Desoxycorticosteron (TAUBENHAUS & AMROMIN 1950; PIRANI c.s. 1951) en aldosteron (DE SAULLES c.s. 1955) bevorderen de vorming van fibrocyten en bindweefsel-grondsubstantie bij abcessen en wond-genezing. BIRKE (1953) nam een versterking van het hyaluronidase effect waar.

Groeihormoon gaf een toename van de proliferatie van fibrocyten en vorming van collagene vezels rond abcessen (TAUBENHAUS & AMROMIN 1950; CAVALLERO 1954) en in kleine doses lokaal toegediend, ook van de wondgenezing (WILLIAMSON & NEUMANN 1954).

Chorion gonadotrophine bevorderde de verspreiding van Oost-Indische inkt in de huid van vrouwelijke konijnen (LURIE 1950) en deed ook de capillair permeabiliteit toenemen (SPRUNT 1950). Waarschijnlijk berust dit effect op een toename van de progesteronproduktie.

Oestrogenen vermeerderden de vorming van zure mucopolysacchariden (vooral hyaluronzuur) volgens CHAIN & DUTHIE (1940) en SCHMIDT (1957). De verspreiding van Oost-Indische inkt in de huid werd geremd (SPRUNT 1941; LURIE 1950).

Testosteron bevordert wel de vorming van zure mucopolysacchariden (speciaal hyaluronzuur) in de hanekam (LUDWIG & BOAS 1950), doch bleek geen

invloed te hebben op de bindweefselpermeabiliteit elders (SPRUNT & MC DEARMAN 1940).

Thyreotroop hormoon geeft een toename van de vorming van mucopolysacchariden met een remming van de bindweefselpermeabiliteit bij dieren na schildklierextirpatie. Dit effect wordt tegengegaan door het schildklierhormoon (zie o.a. ASBOE-HANSEN 1958).

### A 3. INVLOED VAN BIJNIERSCHORSHORMONEN OP MESTCELLEN EN BASOPHIELE LEUCOCYTEN

Mestcellen, in 1877 voor het eerst beschreven door Ehrlich, komen in het bindweefsel van alle organen voor, vooral in het losmazige bindweefsel. Ze worden waarschijnlijk in de adventitia van de arteriolen gevormd uit ongedifferentieerde mesenchymcellen (RILEY 1953). Met gebruikmaking van speciale kleurtechnieken blijken ze talrijker te zijn dan op grond van routinepreparaten veelal wordt vermoed (zie o.a. ASBOE-HANSEN 1957). Ze worden gekenmerkt door hun in het cytoplasma gelegen granula, die met bepaalde basische kleurstoffen (o.a. toluidine blauw) metachromatisch kleuren en PAS-positief zijn (voor de betekenis hiervan zie bladzijde 54). Voor een uitgebreid overzicht omtrent voorkomen, eigenschappen e.d. verwijzen we naar PADAWER (1963) en BENDITT & LAGUNOFF (1964).

Mestcellen bevatten, in de granula gelokaliseerd, heparine (JORPES c.s. 1937; SCHILLER & DORFMAN 1959; PAREKH & GLICK 1962; SCHILLER 1963) en histamine (RILEY & WEST 1953; RILEY 1953; FAWCETT 1954; BENDITT c.s. 1956). Beide worden waarschijnlijk in de mestcellen zelf gevormd. Voor het heparine is dit waarschijnlijk o.a. op grond van incorporatie van radioactief sulfaat (JORPES c.s. 1953; LAGUNOFF c.s. 1960). Voor het histamine moge dit blijken uit de aanwezigheid van histidine decarboxylase (SCHAYER 1956). Dat niet al het in de weefsels aanwezige histamine in de mestcellen gelokaliseerd is, komt op bladzijde 63 ter sprake. Bij ratten en muizen komt ook 5-hydroxytryptamine in mestcellen voor (zie o.a. BENDITT & LAGUNOFF 1964).

Zoals boven reeds werd aangestipt treffen we mestcellen steeds in het bindweefsel aan, speciaal rond de bloedvaten. Het aantal neemt af bij weefselbeschadiging, bijvoorbeeld bij verwonding (o.a. WICHMANN 1955), bij acute ontsteking (SYLVEN 1941; MC.GOVERN 1957). Het is de vraag of dit een werkelijke afname van het aantal mestcellen betreft, of alleen een degranulatie. In de herstelfase wordt dit veelal door een tijdelijke toename gevolgd. Dit is niet alleen het geval na een specifieke ontsteking, doch ook na een delayed type huidreactie en een Arthus-Reactie (zie KLEIN 1960). Bij chronische ontstekingen komen mestcellen vaak in grote aantallen voor (o.a. EHRLICH 1879; RILEY 1959). Het voorkomen van mestcellen bij CARA en in hypertrofisch neusslijmvlies is reeds boven, bij de bespreking van de weefselveranderingen bij de CARA, naar voren gebracht.



De functie van de mestcellen is nog niet goed bekend. Nadat Ehrlich reeds veronderstelde dat ze van betekenis zijn voor de voeding van de weefsels, zijn vele andere theorieën naar voren gebracht, die veelal een functie veronderstellen bij het onderhoud en herstel van het bindweefsel (zie o.a. MICHELS 1938). De nieuwere theorieën houden rekening met de aanwezigheid van heparine en histamine in de mestcellen. De voornaamste lokale effecten van histamine zijn vaatverwijding, toename van de capillair permeabiliteit en activering van endotheelcellen en fibrocyten (zie RILEY 1962). Het lokaal vrijkomende heparine heeft waarschijnlijk geen grote betekenis voor de bloedstolling. Het molecuul is te groot voor een gemakkelijke passage door het capillair endothelium (TELFORD & WEST 1963). Anderzijds wordt het snel door cellen van het reticulo-endotheliale systeem opgenomen (LOOMIS 1961). HIGGINBOTHAM c.s. (1956) toonden aan dat gemerkte mestcelgranula snel door fibrocyten worden opgenomen. RILEY (1962) veronderstelde op grond van deze verschijnselen dat bij mestcelbeschadiging eerst histamine vrij komt, dat de bindweefselcellen in de omgeving stimuleert, waarna het vervolgens vrijkomende heparine (al dan niet in de granula) door de fibrocyten wordt opgenomen en omgezet in bindweefsel-grondsubstantie.

De rol van de mestcellen bij allergische reacties is nog niet duidelijk (zie o.a. SMITH 1964). Wel treedt bij anaphylactische reacties vaak een degranulatie van mestcellen op, althans bij de caviae (zie o.a. MONGAR & SCHILD 1962; MOTA 1963). Bij de rat is dit echter een veel minder constant verschijnsel (alleen na sensibilisatie met behulp van B.pertussis? zie MOTA 1963). Ook bij de caviae kunnen anaphylactische reacties optreden zonder degranulatie van mestcellen en zonder vrijkomen van histamine, o.a. na injectie van Forssman antilichamen of na intraveneuze injectie van grotere doses antigeen-antilichaam complex (MOTA 1961). Waarschijnlijk treedt dus onder bepaalde omstandigheden bij allergische reacties wel een degranulatie van de mestcellen op (met vrijkomen van histamine) doch is niet een steeds voorkomend, essentieel verschijnsel.

*ACTH en corticosteroiden* blijken in (hoog) therapeutische doseringen bij de mens een afname van het aantal mestcellen te veroorzaken, met vacuolisatie en degranulatie in de nog aanwezige (ASBOE-HANSEN 1952, 1958; MANCINI c.s. 1960). Zoals boven reeds werd beschreven vond MESSERKLINGER (1960) tijdens corticosteroid therapie een afname van het aantal mestcellen in het neusslijmvlies.

Ook in het dierexperiment werd veelal een afname en degeneratieve veranderingen van de mestcellen gevonden door toediening van ACTH en corticosteroiden (o.a. ASBOE-HANSEN 1952, 1958; CAVALLERO & BRACCINI 1951; SMITH & LEWIS 1958). Ook nam hierbij de opname van  $S^{35}$  in de mestcellen af (ASBOE-HANSEN 1954). De in het dierexperi-

ment gebruikte hormoon doseringen zijn echter hoog (o.a. 20 dagen 15 mg cortison per dag bij ratten). De bevindingen zijn bovendien niet geheel eensluidend, zo zagen o.a. Devitt c.s. geen invloed van cortison op de mestcellen bij de rat.

Over de invloed van andere hormonen op mestcellen zijn minder gegevens bekend. Wel blijken een aantal van deze andere hormonen in het dierexperiment eveneens een invloed uit te oefenen (zie o.a. het overzichtsartikel van ASBOE-HANSEN 1958).

Groeihormoon heeft waarschijnlijk geen duidelijke morphologische invloed (SMITH & LEWIS 1958). Wel zou volgens Asboe-Hansen de activiteit van mestcellen gestimuleerd worden.

Van testosteron is tot dusver geen duidelijke invloed gevonden (KELSALL & CRAB 1956; CONSTANTINIDES & RUTHERDALE 1957; SMITH & LEWIS 1958).

De invloed van oestrogenen wordt verschillend opgegeven (CONSTANTINIDES & RUTHERDALE 1957; SMITH & LEWIS 1958).

Progesteron heeft volgens Smith & Lewis geen invloed.

Thyreotroophormoon geeft een toename van het aantal mestcellen (zie o.a. ASBOE-HANSEN 1958), thyroxine geeft kleine mestcellen met een afname van de granula.

De *basophiele leucocyten* in het bloed komen in vele eigenschappen overeen met de mestcellen in de weefsels (zie o.a. LECOMTE & BAECKELAND 1963). Ook de basophielen bevatten o.a. zure mucopolysacchiden, waarschijnlijk heparine, histamine (o.a. GRAHAM c.s. 1955), serotonine en 'slow reacting substance' (BOREUS & CHAKRAVARTY 1960). De basophiele leucocyten tonen een duidelijke reactie bij bepaalde allergische verschijnselen. Bij anaphylactische shock neemt het aantal in het bloed sterk af, zowel bij het konijn (SHELLEY & CARO 1962) als bij de cavia (RORSMAN 1962). Dit kan uiteraard een specifiek verschijnsel zijn daar ook de andere leucocyten en lymphocyten hierbij een duidelijke daling vertonen. Doch ook bij lichte anaphylactische reacties bij de cavia neemt het aantal basophielen in het bloed sterk af, in tegenstelling tot de andere leucocyten en lymphocyten. De eosinophielen tonen daarbij juist een toename (Rorsman). Dit maakt een 'stress'-reactie als oorzaak van de basopenie wel zeer onwaarschijnlijk. Wat er met de basophielen gebeurt (degranulatie, migratie naar bepaalde weefsels?) is niet bekend. SHELLEY (1961) beschreef een degranulatie van mestcellen bij een antigeen-antilichaamreactie in vitro (en waarschijnlijk ook in vivo).

Toediening van *corticosteroiden* geeft een afname van het aantal basophielen in het bloed (CODE c.s. 1954; BOSEILA 1958; BOSEILA & UHRBRAND 1958; THONNARD-NEUMANN 1961). Een basopenie wordt ook veroorzaakt door toediening van schildklierhormoon en progesteron. Oestrogenen geven daarentegen een toename, evenals myxoedeem (zie o.a. THONNARD-NEUMANN 1961).



### Algemene gegevens

Histamine is een in de natuur veel voorkomende stof, die met name bij alle zoogdieren aanwezig is, zij het in verschillende mate en met verschillende lokalisatie.

In de inhoud van het maagdarmkanaal wordt het in grote hoeveelheden aangetroffen als gevolg van lokale produktie door histidine decarboxylase van colibacteriën, vooral bij carnivoren.

De verdeling over de organen toont voor de diersoorten onderling vrij grote verschillen, al lopen de opgaven in de literatuur hierover vrij sterk uiteen (zie o.a. ROCHA E SILVA 1955; FELDBERG 1956; WATON 1963).

Het binnen de weefsels aanwezige histamine is op verschillende wijzen gelokaliseerd:

- a. een belangrijk deel bevindt zich intracellulair, vooral in de granula van de mestcellen (RILEY & WEST 1953; SCHAYER 1956; MOTA c.s. 1956), in de basophile leucocyten (o.a. bij de mens, zie GRAHAM c.s. 1955) en bij het konijn in de thrombocyten
- b. met name in de huid en in de wand van het maagdarmkanaal komt ook een vrij belangrijke hoeveelheid histamine buiten de mestcellen voor (o.a. MOTA c.s. 1956; PATON 1956 en KAHLSON 1960)
- c. volgens SCHAYER (1963) komt in de endotheelcellen van de kleine bloedvaten lokaal gevormd histamine voor, ('induced histamine').

Het in de weefsels aanwezige histamine wordt waarschijnlijk lokaal gevormd (zie o.a. SCHAYER 1956). WATON (1963) neemt dit wel aan voor knaagdieren (ratten, caviae), maar meent dat bij carnivoren (mens, hond, kat) het histamine uit het maagdarmkanaal wordt opgenomen en naar de weefsels getransporteerd (zijn onderzoekstechniek is echter grover). LINDELL c.s. (1961) konden, als steun voor de opvatting van Schayer, echter wel vorming van radioactief histamine uit histidine- $C^{14}$  aantonen door menselijke witte bloedlichaampjes in vitro. Er bestond een significante correlatie tussen het aantal basophielen en de histaminevorming.

Over de *functie* van het histamine in de weefsels bestaat nog verschil van mening. Zeker geeft toediening van histamine:

- a. verwijding en toename van de permeabiliteit van de capillairen
- b. contractie van glad spierweefsel
- c. stimulering van de secretie van verschillende klieren (speekselklieren, pancreas, bronchusklieren) en vooral van de zoutzuursecretie door de maag.
- d. bevordering van de fagocytose, met name door de endotheelcellen van de bloedvaten en verder activering van de mesenchymcellen (o.a. JANCOS 1947; SMITH & LEWIS 1959).

SCHAYER (1963) neemt aan dat de voornaamste physiologische betekenis van het lokaal gevormde ('induced') histamine is gelegen in de regulatie van de weefselvoeding via de invloed op de kleine bloedvaten. Volgens KAHLSON (1960) zou het buiten de mestcellen voorkomende histamine een belangrijke rol spelen bij groei- en herstelprocessen.

### *Betekenis van het histamine als tussenstof bij allergische reacties*

Hoewel veelvuldig is aangetoond dat histamine vrij komt bij allergische reacties (zie voor een overzicht o.a. ROCHA e SILVA 1955), is de rol die het histamine speelt bij het ontstaan van de allergische verschijnselen nog niet duidelijk.

Enerzijds is o.a. de overeenkomst opvallend tussen de symptomatologie van de anaphylactische shock en die, welke optreedt na een histamine-injectie. Ook loopt de gevoeligheid voor anaphylactische shock en voor histamine bij de verschillende diersoorten veelal parallel (vergelijk bijv. cavia met muis!).

Anderzijds zijn er argumenten om de betekenis van het histamine voor het ontstaan van de allergische reactie in twijfel te trekken (zie o.a. HAWKINS 1956). Zo is o.a. de hoeveelheid vrijkomend histamine veel kleiner dan die welke nodig is om met exogeen histamine dezelfde reactie te verwekken (maar het bij de allergische reactie optredende histamine komt lokaal vrij!). De geïsoleerde rattenuterus relaxeert na histamine-toediening, maar contraheert na een antigeen-antilichaamreactie. Verder bleek een voor histamine gedesensibiliseerde cavia uterus normaal op een antigeenanti-lichaamreactie te reageren (SCHILD 1956).

Ook bij de mens bestaan er aanwijzingen voor het vrijkomen van histamine bij allergische reacties. Zo konden SCHILD c.s. (1951) aantonen dat histamine in vitro vrijkomt uit een bronchusring van een allergische patient na contact met het allergeen waarvoor de patient overgevoelig was.

KATZ & COHEN (1941) vonden het vrijkomen van histamine uit bloedcellen van hooikoorts- en astmapatienten tijdens incubatie in vitro met het specifieke antigeen. Dit werd o.a. bevestigd door NOAH & BRAND (1963).

Naast de antigeen-antilichaamreacties zijn er nog verschillende andere wijzen waarop histamine vrij komt, o.a. door traumata, proteolytische enzymen, oppervlakte actieve stoffen, groot-moleculair stoffen (dextran, polyvinyl pyrrolidine, 'anaphylatoxin'?) de zogenaamde 'histamine liberators' en de groep van de mono-aminen (zie o.a. PATON 1956). Waarschijnlijk zijn hierbij wel verschillende mechanismen in het spel. Zo is voor het vrijkomen van histamine tijdens een anaphylactische reactie energie nodig (PARROT 1952; MORGAN &

SCHILD 1955), hetgeen niet het geval is bij 48/80 en octylamine. Verder maken de beide laatste stoffen ook histamine vrij uit gehomogeniseerd weefsel, anaphylactische reacties echter alleen uit intacte cellen (SCHILD 1952).

*Aanwijzingen voor een stoornis in de stofwisseling van en gevoeligheid voor histamine bij CARA(astma)patienten*

GADDUM (1951) bracht de mogelijkheid naar voren van een gestoorde histaminase activiteit bij patienten met allergische ziekten. Hij baseerde dit ten eerste op de bevindingen van WEIS c.s. (1932) dat na intraveneuze injectie van histamine bij iedereen een tijdelijke roodheid van gelaat en hals optreedt, doch dat patienten met astma, rhinitis en urticaria hierbij reageerden met de symptomen van hun ziekte. Als tweede argument noemde hij de bevinding van Serafini dat na subcutane toediening van histamine bij astmapatienten een stijging van de histaminespiegel in het bloed optrad, in tegenstelling tot normale personen. Deze bevindingen zouden echter niet bevestigd zijn door JIMENEZ-DIAZ c.s. en ADAM c.s. (zie ook hierna).

Zijn eerste argument sluit dus aan bij de gegevens van CURRIE (1947), TIFFENEAU (1957) en DE VRIES (1961) betreffende de hyperreactiviteit voor histamine bij CARA(astma)patienten. Een lokale stoornis in de histaminase-activiteit is hier weliswaar niet uitgesloten, al doet de veelal gelijktijd bestaande hyperreactiviteit voor acetylcholine aan een ander mechanisme denken. Een algemene stoornis is onwaarschijnlijk, alleen al gezien de bovengenoemde bevindingen van WEIS c.s. Ook TEN CATE (1954) zag geen verschil in reactie op intracutane tests met histamine tussen zijn 'astma'patienten en controlepersonen. SANYAL (1961) vond eveneens de huidovergevoeligheid voor histamine (bepaald met histamine iontophorese) bij patienten met astma niet sterker dan bij normalen (dit was wel het geval bij patienten met tropische eosinophilie, bij kinderen met kinkhoest of na kinkhoest-vaccinatie en bij gravidæ).

Het tweede argument van Gaddum wordt verder verzwakt door de gegevens van HELANDER c.s. (1962) die geen verschil vonden in afbraak van subcutaan of intraveneus toegediend, radioactief gemerkt histamine tussen normale personen en astmapatienten. Wel beschreven PARROT en LABORDE (1953) een eigenschap van serum van gezonde personen (en caviae) om het in vitro effect van histamine met ca. 30% te verminderen ('pouvoir histamino-pexique'), welke eigenschap bij patienten met 'allergische ziekten' (astma, reuma, ulcus pepticum) afwezig was.

Wat de histaminespiegels in het bloed betreft vond ROSE (1941) bij astmapatienten vrijwel dezelfde gemiddelde waarden als bij controle-

personen. Wel waren de fluctuaties bij de astmatici groter. Een vrij uitvoerig onderzoek van BEALL (1963) betrof het vrij in het plasma voorkomende en in het in de cellen aanwezige histamine (fluorometrisch bepaald). Met name tussen de astmapatienten en controlepersonen toonden beide waarden geen verschillen.

Wanneer we in het volgende een aantal experimentele gegevens over de relatie tussen bijnierschors hormonen en histamine naar voren brengen moeten we, zoals steeds, voor ogen houden dat dierexperimentele gegevens niet zonder meer over te brengen zijn op de menselijke pathologie. Naast de reeds eerder genoemde verschillen in bijnierschors-secretiepatroon en de later nog te noemen verschillen in de mechanismen van de allergische reacties, geldt dit hier met name voor de verschillende lokalisaties van het histamine en voor de verschillende betekenis van het eventueel vrijkomende histamine voor het ontstaan van de allergische verschijnselen. Wanneer we desondanks ook hier een aantal dierexperimentele gegevens bespreken, dan geschiedt dit omdat hierin misschien aanwijzingen gevonden kunnen worden voor mechanismen die voor de menselijke pathologie van betekenis kunnen zijn (en daarbij dus eventueel nader getoetst dienen te worden).

*Invloed van bijnierschors hormonen op productie en stofwisseling van histamine*

Gegevens afkomstig van dierexperimenten:

*Bijnierschors-extirpatie* geeft bij de rat een duidelijke toename van het histaminegehalte in de weefsels (ROSE & BROWNE 1941, vooral in maag en dunne darm, in mindere mate in lever en longen; MARSHALL 1943, ook vooral in het maagdarmkanaal). TELFORD & WEST (1963) bevestigden deze gegevens en vermeldde een normalisatie na het toedienen van glucocorticoiden, doch niet na mineralocorticoiden. In overeenstemming hiermee vond SCHAYER (1956) bij bijnierloze ratten een toename van de histaminevorming na toediening van radioactief histidine. Ook vonden ANGERVALL c.s. (1961) onder deze omstandigheden een toename van de histamine-uitscheiding. HAEGER c.s. (1952, 1953) konden de histaminetoeename in de weefsels echter niet aantonen bij katten en caviae.

De histaminase-activiteit bleek afgenomen, zowel bij ratten (KARADI c.s. 1940) als bij katten en caviae (HAEGER c.s. 1952, 1953), hetgeen te voorkomen was door cortisontoediening.

*Toediening van cortison* bij intacte dieren doet in hoge doseringen, over langere tijd gegeven (o.a. 50 mg/kg gedurende 2 weken) het histaminegehalte in huid en jejunum afnemen, gepaard met mestcel degranulatie (HICKS & WEST 1958; TELFORD & WEST 1963). In het

pylorusgebied trad echter een duidelijke toename op. Mineralocorticoiden hadden geen invloed. Herstel van het histaminegehalte na depletie met een histamineliberator bleek vertraagd door cortison: GOTH (1951) bij honden, HALPERN c.s. (1953) en HICKS & WEST (1958) bij ratten.

In overeenstemming hiermee vond SCHAYER (1954) bij ratten na 3 dagen 10 mg cortison dd. een verminderde incorporatie van  $C^{14}$ -1-histidine in histamine, hetgeen hij later (1956) met in vitro proeven kon bevestigen. Ook TELFORD & WEST (1963) vonden een remming van histidine decarboxylase in de lever, reeds met 0,5 mg cortisol/kg dd. (daarentegen trad onder deze omstandigheden in pylorusweefsel een bevordering op!).

Tenslotte willen we hier nog enkele gegevens vermelden betreffende de tegenovergestelde invloed van schildklier- en bijnierschors hormonen op de histaminestofwisseling, afkomstig van Bjurö c.s. In 1961 beschreven deze auteurs een toename van de histamine-excretie in de urine ten gevolge van toediening van trijodothyronine bij ratten (die aminoguanidine als histaminase remmer kregen). Deze vermeerderde produktie zou voornamelijk plaats vinden in de maag (BJURÖ c.s. 1964 a). Toediening van cortison zou deze toename kunnen voorkomen, berustend op een tegengaan van de vermeerderde produktie (BJURÖ c.s. 1964 b).

Over de invloed van bijnierschors hormonen op de histaminestofwisseling bij de *mens* staan veel minder gegevens ter beschikking. Wel vonden ROSE c.s. (1950) en MITCHELL c.s. (1954) een toename van de histamine-uitscheiding bij hooikoorts- en astmapatienten die werden behandeld met corticosteroiden. Doch dit kon niet worden bevestigd door VEGTER & ISRAELS (1957).

#### *Invloed van bijnierschors hormonen op de gevoeligheid voor histamine-toediening*

Gegevens afkomstig van dierexperimenten.

*Bijnierextirpatie* doet de gevoeligheid voor histamineshock sterk toenemen bij katten (DALE, 1920), ratten (o.a. GOTTESMAN & GOTTESMAN, 1928) en caviae (BANTING & GAIRNS, 1928). Bij ratten bleek dit effect te kunnen worden voorkomen door toediening van bijnierschors-extract (PERLA & GOTTESMAN, 1930) en cortison (HALPERN c.s. 1952).

*Toediening van cortison* bij intacte dieren had echter geen invloed op de gevoeligheid voor histamine. Voor caviae werd dit aangetoond door MALKIEL (1951), FRIEDLAENDER & FRIEDLAENDER (1950) en KALLOS (1952). Bij de laatstgenoemde auteurs betrof dit de gevoeligheid voor histamine-inhalatie. Voor de rat verwijzen we naar de bovengenoemde

publicatie van HALPERN c.s. (1952). Wel beschreef LEFCOE (1956) in vitro een remming van de contractie van een cavia trachea ring ten gevolge van histamine door hydrocortison hemisuccinaat. Hij gebruikte hierbij echter een volkomen on-physiologische concentratie (10 mg/50 ml).

Zoals bekend zijn ratten en muizen zeer resistent tegen toediening van histamine. Deze resistentie verdwijnt echter na infectie of vaccinatie met *B. pertussis* (PARFENTJEV & GOODLINE 1948; PITTMAN 1951). Volgens SCHAYER & GANLEY (1959) is hierbij de histidine decarboxylase-activiteit in de weefsels van muizen sterk toegenomen (evenals na stress, toediening van *E. coli* endotoxin en bij delayed type allergy). Deze vergrote histaminegevoeligheid bleek weer grotendeels opgeheven te kunnen worden door toediening van cortison, doch niet door desoxycorticosteron (KIND 1953; PEKÁREK & VRÁNA, 1962). De laatste auteurs beschreven eveneens dat na *B. pertussis* vaccinatie de histamine-inactivering is vertraagd, welk verschijnsel ook door cortison wordt verbeterd. Zij vermoeden dat de genoemde vergrote gevoeligheid voor histamine bij ratten wordt veroorzaakt door een stoornis in de bijnierschorsfunctie. Dit vermoeden is gebaseerd op het aantonen van *pertussis* antigeen in de bijnierschors.

Tenslotte willen we hier nog vermelden dat PARRATT & WEST (1960) een toename van de gevoeligheid voor histamine bij ratten verkregen na toediening van schildklierextract. Dit bleek ook het geval bij muizen, hetgeen tegen te gaan was door toediening van cortison (SPENCER & WEST 1961).

Keren we weer terug naar de *menselijke pathologie*, dan blijkt dat de bij CARA-patienten optredende hyperreactiviteit voor histamine vrijwel niet beïnvloed wordt door toediening van cortison (TIFFENEAU, 1957) of prednisolon (DE VRIES, 1961), zie ook blz. 217.

#### *Invloed van bijnierschorshormonen op het vrijkomen van histamine bij allergische reacties*

Tot dusver is in het dierexperiment geen aanwijzing gevonden voor een invloed van bijnierschorshormonen op het vrijkomen van histamine bij allergische reacties (CARRYER & CODE, 1950; BASCHIERI, 1952; SPAIN c.s. 1952). Gegevens, verkregen met nieuwere technieken (proeven met radio-actief histamine bijvoorbeeld) staan ons hierover niet ter beschikking. Wel vermeldde VUKOBRATOVIC (1958) een remming van het vrijkomen van histamine ten gevolge van een histamineliberator (dextran) bij ratten door ACTH en cortison.

Over de menselijke pathologie zijn ons in dit opzicht nog weinig gegevens bekend. MITCHELL c.s. (1954) namen, zoals boven reeds ver-

meld, in sommige gevallen bij patienten met actuele allergische klachten een sterke toename waar van de histamine-uitscheiding tijdens toediening van cortison. NOAH & BRAND (1959) beschreven in vitro-proeven met bloed van patienten met ragweed pollen overgevoeligheid, in contact gebracht met ragweedextract, waarbij zoals bekend, histamine vrij komt uit de cellen. Toediening van hoge dosering prednisolon hemisuccinaat (1 mg/100 ml) of cortisol (2 mg/100 ml) gaf in een aantal gevallen enige toename van dit vrijkomen. Een lage dosering cortisol (60 µg/100 ml) had vrijwel geen invloed. De beide hormonen alleen, zonder ragweed extract, hadden geen effect.

### *Conclusie*

Bijnierschorshormonen (en waarschijnlijk ook andere hormonen, met name het schildklierhormoon) hebben dus onder bepaalde omstandigheden een duidelijke invloed op de stofwisseling van histamine. Het ontbreken van bijnierschorshormonen doet de gevoeligheid voor histamine-toediening toenemen. Toch blijven er nog vele problemen, mede samenhangend met de diersoort en de aard van het histamine (vrij of in mestcellen gebonden, lokaal gevormd of van elders afkomstig). Voor de menselijke pathologie kunnen we uit deze gegevens nog geen enkele conclusie trekken.

#### A 5. INVLOED VAN BIJNIERSCHORSHORMONEN OP EOSINOPHIELE LEUCOCYTEN

##### Algemeen overzicht

In het hier volgende willen we enkele gegevens naar voren brengen omtrent de relatie tussen eosinophiele leucocyten en allergie en over de invloed die bijnierschorshormonen hierbij uitoefenen. Het is ondoenlijk om in dit korte bestek de hierbij aanwezige problemen uitvoerig te bespreken, hetgeen in nog sterkere mate geldt voor de vele andere vraagstukken betreffende de eosinophiele leucocyten (oorsprong, samenstelling, functie), waarover reeds talloze publikaties zijn verschenen. Voor een uitgebreidere informatie verwijzen we dan ook naar overzichtsartikelen en monografieën (o.a. RUD 1947; ARCHER 1963). Zonder dan ook op de problematiek in te gaan willen we hier globaal vermelden dat het momenteel het meest waarschijnlijk lijkt dat de eosinophiele leucocyten in het beenmerg worden gevormd (o.a. SAMTER 1949; VAUGHN 1953; ARCHER 1963) en van hieruit via het bloed naar de weefsels worden getransporteerd, waar ze hun functie uitoefenen. Behalve een (klein?) deel dat waarschijnlijk ter plaatse ten gronde gaat, worden de eosinophielen hierna afgevoerd, ten dele via de lymfe naar het reticulo-endotheliale systeem, ten dele naar het lumen van maagdarmkanaal of bronchiën (o.a. VAUGHN 1953).



De grootste hoeveelheid eosinophile leucocyten wordt doorgaans gevonden in het beenmerg, met name bij cavia en rat zou de verhouding eosinofielen in het bloed tot die in het beenmerg respectievelijk 1 : 400 en 1 : 300 zijn (zie Archer).

Het bloedgehalte wisselt uiteraard sterk, o.a. afhankelijk van aanmaak in het beenmerg en verbruik in de weefsels. Als normaalwaarden vond VEENING (1958) bij jonge volwassen mensen  $250/\text{mm}^3$  ('s morgens nuchter in bed liggend bepaald). Voor de leeftijdsinvloed verwijzen we naar bladz. 000).

In de weefsels worden regelmatig eosinophile leucocyten gevonden in de tunica propria en submucosa van het maagdarmkanaal en in beperkte mate ook in longweefsel. Verder worden in gezonde weefsels veelal weinig of geen eosinofielen aangetroffen (ARCHER 1963).

Voor de levensduur van de eosinophile leucocyten wordt 3-6 dagen aangenomen (ESSELLIER c.s. 1954, VOORHORST 1962). Volgens DUSTIN & DE HARVEN (1954) blijven ze slechts 3-4 uur in het bloed.

#### *Voorkomen van eosinophile leucocyten bij allergische personen*

Het voorkomen van eosinophilie bij allergische ziekten (astma, hooikoorts e.d.) in bloed, weefsels, secreta (o.a. HANSEL 1953; VOORHORST 1962) en beenmerg (o.a. DRUKKER 1946; UNDRITZ 1952) is zo veelvuldig beschreven dat we hierop niet nader in willen gaan. Wel willen we hier nog wijzen op de waarnemingen van Voorhorst dat bij hooikoorts patienten het optreden van eosinophilie van bloed en neusslijm beperkt blijft tot de klachtenperiode. Verder is gebleken dat ook op zeer jonge leeftijd reeds vaak een eosinophilie van het bloed wordt gevonden (VEENING 1958), nog voor positieve huidtests aanwezig zijn (VOORHORST c.s. 1963).

Ook bij anaphylactische reacties wordt regelmatig een eosinophilie aangetroffen. We vermelden hier slechts de beenmergeosinophilie die optreedt tijdens de sensibilisatieperiode bij de rat (HOMMA 1921) en de eosinophilie in het longweefsel na intracardiale of inhalatieshock bij gesensibiliseerde caviae (respectievelijk o.a. SAMTER 1949; PAGEL 1939).

Bij de Arthus-reactie is dit eveneens het geval (zie o.a. PAGEL 1939), al wordt dit soms gemaskeerd door de secundaire veranderingen ten gevolge van de weefselnecrose.

Daarentegen gaat de delayed type allergie meestal niet met eosinophilie gepaard (zie o.a. RICH 1951; BOHRD 1954; KLEIN 1960).

#### *Betekenis van de eosinophile leucocyten bij allergische reacties*

Naar de betekenis van de eosinophile leucocyten bij allergische reacties zijn reeds verschillende onderzoeken verricht. Tot dusver



heeft dit echter nog niet tot een vaste mening gevormd, al hoeven de verschillende resultaten elkaar niet tegen te spreken.

Zo kende BIGGART (1932) de eosinofielen reeds een rol toe bij het verwerken van toxisch materiaal van eiwitachtige oorsprong.

GODLOWSKI (1948) zag de eosinofielen, die bij anaphylactische reacties waren betrokken als dragers van anaphylactogeen materiaal. Hij toonde dit aan met peritoneaal exsudaten afkomstig van gesensibiliseerde muizen na intraperitoneale toediening van het antigeen. Met een dergelijk exsudaat, rijk aan eosinofielen, kon hij contracties teweegbrengen van een uterusstrip afkomstig van een andere cavia, die met hetzelfde antigeen gesensibiliseerd was. Controleproeven, met name met een exsudaat arm aan eosinofielen, gaven negatieve resultaten.

Anderen, o.a. CODE (1937, 1952) en GRAHAM c.s. (1955) meenden histamine in de eosinofielen te kunnen aantonen. Nadere studies werden verricht door CODE & MITCHELL (1957), nadat gebleken was dat zich ook in de basofielen histamine bevindt. Deze wezen erop dat zich in de nieuwe eosinofielen, die in het bloed verschijnen na de eosinopenie ten gevolge van corticosteroid-toediening, geen histamine bevindt. Dit kan er dus op wijzen dat het een taak is van de eosinofielen om het in de weefsels gevormde histamine af te voeren.

KOVACS (1950), VERCAUTEREN (1953) en ARCHER (1957) toonden aan dat de eosinophiele leucocyten, met name de granula, anti-histamine eigenschappen hebben.

SPEIRS (1958) tenslotte veronderstelde dat de eosinofielen een rol spelen bij de anti-lichaamproductie. Zij zouden nl. antigeenmateriaal opnemen en hiermee beladen door macrophagen worden gefagocyteerd. Deze laatste zouden zich dan omvormen in anti-lichaamvormende plasmacellen. Tot dusver is dit echter door anderen (nog) niet bevestigd (zie o.a. ARCHER 1963).

#### *Mogelijke oorzaken van het voorkomen van eosinophiele leucocyten bij allergische reacties*

De oorzakelijke betekenis van de antigeen-antilichaamreactie voor het ontstaan van een eosinophilie moge blijken uit de bevinding van VOORHORST (1962) dat bij hooikoortspatienten het optreden van een eosinophilie beperkt blijft tot het hooikoortsseizoen. Dat het geen verandering in eigenschappen van de eosinophiele leucocyten zelf betreft, komt naar voren uit de gegevens van BERGER & LANG (1930), die een sterke eosinophiele infiltratie zagen ter plaatse van een Prausnitz-Küstner-reactie bij gezonde proefpersonen.

SAMTER c.s. (1953) beschreven een factor, die bij caviae tijdens anaphylactische shock in de longen ontstaat, en die bij normale caviae een eosinophilie kon opwekken.

Een chemotactisch effect van mestcel-degranulatie zag RILEY (1959). Bij de beschadiging van een mestcel-tumor ontstond namelijk een degranulatie van de mestcellen en infiltratie met eosinophiele leucocyten. In dit verband willen we ook de reeds bij de beschrijving van het histo-pathologische beeld (bladz. 000) genoemde waarneming van Messerklinger nog even aanhalen, waarbij een afname van de kleurbaarheid van mestcellen gepaard ging met een toename van de eosinophiele leucocyten in de omgeving.

Ook SHELDON & BAUER (1960) zagen bij de rat een relatie tussen het vrijkomen van mestcelgranula en het infiltreren van eosinophiele leucocyten. WELCH & GREER (1959) beschreven een phagocytose van mestcelgranula door eosinophielen, eveneens bij de rat.

ARCHER (1963) deed uitvoerige onderzoeken bij paarden waaruit een eosinotactisch effect van histamine bleek. Hij gebruikte hierbij vrij grote doseringen histamine (o.a. 100  $\mu$ g intracutaan). Ook bij de mens heeft een intracutane injectie van histamine een eosinotactisch effect (o.a. KLINE c.s. 1932), al vond WERNER (1957) bij een histamine-injectie de lokale eosinophilie veel geringer dan bij een antigeeninjectie bij een overgevoelige patient. Hetzelfde blijkt uit de proeven van KALLOS & PAGEL (1937), die na histamine-inhalatie bij caviae wel enige infiltratie zag van eosinophiele leucocyten, maar veel minder sterk dan bij antigeeninhalatie bij gesensibiliseerde dieren. SAMTER (1949) vond na intracardiale histamine inspuiting bij (voor een eiwit) gesensibiliseerde cavia wel een toename van de eosinophilie in het bloed, echter niet bij ongesensibiliseerde. Tenslotte vond SPEIRS (1955) geen eosinotactisch effect van 0,2 mg histaminefosfaat, intraperitoneaal toegediend bij muizen.

Ook heparine heeft waarschijnlijk enig effect op de eosinophiele leucocyten. Hoge doseringen lijken een eosinophilie te doen ontstaan bij honden (GODŁOWSKI 1951) en bij caviae, die reeds tevoren een vrij hoog aantal eosinophielen in het bloed hadden (BARR c.s. 1960). De daling van de eosinophielen in het bloed als gevolg van o.a. cortison wordt verhinderd door hoge doseringen heparine bij honden (GODŁOWSKI 1951), ratten (HAMILTON 1957) en mogelijk ook bij de mens (WEISSBECKER & SCHRÖTEN 1954: 150 E heparine remmen de ACTH-reactie, doch niet die na cortison of adrenaline). Verder wijzen we nog op de bovengenoemde in vitro proeven van MUEHRKE c.s. (1952).

Voor de reactie van de eosinophiele leucocyten op eiwitten in de voeding verwijzen we naar de gegevens van HEIDENHAIN (1888), ROUS (1908) en RUD (1947), voor de eosinophilie bij worminfecties en B.pertussis-vaccinatie naar VOORHORST (1962).

Een eosinophilie die zeer waarschijnlijk geheel los staat van een allergisch mechanisme werd beschreven door TJABBES (1960). Toediening van protaminesulfaat bij ratten gaf een duidelijke toename van

de bloedeosinophilie, te verhinderen door laesies in de hypothalamus in het gebied van de corpora mamillaria. Ook de eosinophilie ten gevolge van een B.pertussis-vaccinatie kon op deze wijze voorkomen worden. Een ruggemergdoorsnijding ter hoogte van C<sub>7</sub>-Th<sub>1</sub> verhinderde de protaminesulfaat eosinophilie eveneens, een lagere doorsnijding daarentegen niet, hetgeen aan een betekenis van het orthosympathisch zenuwstelsel doet denken.

Tenslotte willen we hier nog vermelden dat ook bij M. Hodgkin en sommige maligne tumoren een eosinophilie wordt gevonden.

### *Invloed van bijnierschors hormonen op eosinophiele leucocyten*

De daling van de eosinophiele leucocyten in het bloed, onder invloed van ACTH is na de eerste gegevens van HILLS c.s. (1948) zo vaak bevestigd en aangevuld met overeenkomstige resultaten na cortison en andere glucocorticoiden, dat we er hier niet verder op in hoeven te gaan.

Deze daling in het bloed bleek niet gepaard te gaan met een afname in het beenmerg. Zo beschreven ESSELLIER & WAGNER (1952) 6 patienten die enkele dagen ACTH-toegediend kregen, hetgeen in het bloed tot een vrijwel volledige eosinopenie leidde. In het beenmerg trad hierbij echter vrijwel geen verandering op, behalve een lichte rechtsverschuiving van de eosinophiele cellen. In het dierexperiment werd dit o.a. bevestigd door DUSTIN & DE HARVEN (1954) en ARCHER (1963). De toename van de beenmerg-eosinophilie ten gevolge van een ascaris-infectie kort voor het begin der ACTH-toediening werd evenmin geremd (ESSELLIER & WAGNER 1952).

Een eosinophilie in de weefsels neemt tijdens ACTH- of corticosteroid-toediening eveneens af, zij het duidelijk langzamer dan in het bloed. O.a. beschreven ESSELLIER c.s. (1954) een patient met een Löfflers infiltraat behandeld met in 2 dagen 400 E ACTH. Aan het eind van deze 2 dagen bleken de infiltraten (röntgenologisch onderzoek) en de sputum eosinophilie verdwenen. Dit komt dus geheel overeen met het in de loop van 4 dagen verdwijnen van de eosinophiele leucocyten uit het sputum tijdens ACTH-behandeling zoals beschreven door ORIE c.s. (1951). Ook PANZENHAGEN & SPEIRS (1953) zagen bij muizen met bloed- en peritoneum eosinophilie na intraperitoneale toediening van cortison eerst een daling van de eosinophielen in het bloed (in enkele uren) en duidelijk langzamer ook in de peritoneaalholte.

Het *mechanisme* van het verdwijnen der eosinophiele leucocyten uit het bloed is uitvoerig onderzocht, waarbij de onderzoekers tot verschillende conclusies kwamen.

Een remming van het uittreden van de eosinophielen uit het beenmerg zou volgens ESSELLIER c.s. (1954) één van de factoren zijn die de eosinopenie doen ontstaan. Dit zou namelijk de enige verklaring kun-

nen zijn voor het ontstaan van een volledige eosinopenie als gevolg van langdurige corticosteroid-toediening (lysis van de eosinofielen zou volgens deze auteurs niet optreden). DUSTIN & DE HARVEN (1954) meenden dat een remming van de mitosen in het beenmerg de oorzaak zou zijn van de bloedeosinopenie. De in het bloed aanwezige eosinofielen zouden op normale wijze uit het bloed verdwijnen naar de weefsels. Zij meenden namelijk argumenten te hebben voor de veronderstelling dat de eosinofielen ook onder normale omstandigheden niet langer dan 3-4 uur in het bloed verblijven.

ROMANI (1952), GODLOWSKI (1952) en PADAWER & GORDON (1952a en b) meenden een lysis van de eosinofielen in bloed of weefsels te kunnen waarnemen (gevolgd door phagocytose, zie Padawer & Gordon). Dit zou niet optreden wanneer tevens een hoge dosering heparine werd toegediend (GODLOWSKI 1951, zowel bij mens als hond). In overeenstemming hiermee beschreven MUEHRKE c.s. (1952) een lysis van eosinofielen in vitro, hetgeen te voorkomen was door heparine toe te voegen. Andere onderzoekers o.a. CAPE c.s. (1952), ESSELLIER c.s. (1954) en ARCHER (1957) konden deze lysis in vitro of in vivo (PANZENHAGEN & SPEIRS 1953) niet bevestigen.

Naast de lysis nam ROMANI (1952) eveneens een verplaatsing van de eosinofielen naar de weefsels aan. ESSELLIER c.s. (1954) voerden tegen deze mogelijkheid als bezwaren aan dat de eosinophilie van de longen eveneens afnam (hetgeen op zichzelf echter geen contra-argument hoeft te zijn daar dit een aanvankelijke verschuiving van de bloed-eosinofielen naar de longen niet uitsluit, laat staan een verschuiving naar andere weefsels) en dat miltextirpatie geen invloed had. Daarentegen meenden GROSS & SMIDT (1954) wel een verschuiving naar de weefsels aannemelijk te kunnen maken, evenals WEGELIUS & TEIR (1958), die een toename van de eosinofielen in de lamina propria van de rattenmaag zagen. Interessant zijn de waarnemingen van RÄSÄNEN (1961). Hij beschreef namelijk tijdens toediening van corticosteroiden een degranulatie van de mestcellen in de lamina propria van de rattenmaag, hetgeen gepaard ging met een toename van de eosinophilie ter plaatse (eosinotactisch effect van de mestcel-granula, zie boven).

ESSELLIER c.s. (1954) meenden, naast een remming van het uitzwermen van de eosinofielen uit het beenmerg, tevens een verhoogde afbraak van de eosinofielen in het door de corticosteroiden geactiveerd reticulo-endotheliale systeem als oorzaak van de eosinopenie in het bloed aannemelijk te kunnen maken. Blokkering van het reticulo-endotheliale systeem door trypaanblauw verhinderde namelijk de daling van de eosinofielen in het bloed na toediening van corticosteroiden.

ARCHER (1963) tenslotte, zag een daling van het histaminegehalte in het bloed bij corticosteroid-toediening (zie aldaar) als oorzaak van

de daling van de eosinophile leucocyten. Histamine zou immers de belangrijkste eosinotactische prikkel zijn, uitval hiervan zou dan ook het uittreden van de eosinophielen uit het beenmerg doen ophouden, waarna de in het bloed aanwezige cellen op normale wijze naar de weefsels verdwijnen. Hij nam hierbij aan, evenals Dustin & den Harven, dat de normale verblijfsduur van de eosinophielen in het bloed slechts 3 à 4 uur bedraagt. We kunnen hierbij uiteraard ook denken aan de activering van het reticulo-endotheliale systeem door histamine (zie bij histamine) of door de corticosteroiden zelf (zie bij het bindweefsel).

Wat de invloed van andere bijnierschors hormonen op de eosinophile leucocyten betreft, bleek tot dusver het eosinopenisch effect gekoppeld aan het glucocorticoïde effect. Zowel cortison, cortisol als hun afgeleide preparaten (prednison, prednisolon, triamcinolon etc.) bleken eosinopenie te veroorzaken. Dit bleek echter niet, of in veel mindere mate het geval met corticosteron en desoxycorticosteron (THORN c.s. 1951). Aldosteron bleek alleen in doseringen boven 200  $\mu$ g een daling van de eosinophile leucocyten van meer dan 50% te geven (MACH c.s. 1954; PRUNTY c.s. 1954; GRIBOFF c.s. 1955). Werd het tot dusver aangenomen dat het eosinopenisch, gluconeogenetisch en ACTH-remmend effect van corticosteroiden gekoppeld is, dit bleek voor het ACTH-remmend effect waarschijnlijk niet juist. KENDALL c.s. (1963) beschreven 3 synthetische analogen van cortisol die wel een ACTH-remmend, doch geen eosinopenisch en hyperglycaemisch effect hadden. Deze 3 preparaten misten een hydroxylgroep aan C<sub>21</sub>.

Geslachtshormonen hebben waarschijnlijk enige invloed, tegenovergesteld aan die van de glucocorticoïden. Zo vond VANHA-PERTULA (1962) een toeneming van de eosinophile leucocyten in het bloed van ratten na toediening van verschillende androgenen en anabole steroïden (o.a. testosteron propionaat). Bij de mens bleek dat de eosinopenie ten gevolge van dexamethason voorkomen werd door toediening van testosteron (HOLZMAN & KORTING 1960).

### *Conclusies*

Antigeen-antilichaamreacties hebben een eosinotactisch effect, waarbij waarschijnlijk mestceldegranulatie, histamine en misschien ook heparine een rol spelen.

De eosinophile leucocyten, die bij het verlaten van het beenmerg geen histamine bevatten, doch zelf een anti-histamine-effect bezitten, zijn waarschijnlijk van belang voor de afvoer van eiwit-afbraakproducten en histamine via de lymfe naar het reticulo-endotheliale systeem (en naar het lumen van maagdarmkanaal en bronchiën).

ACTH en glucocorticoïden verlagen het aantal eosinophile leuco-

cyten in het bloed, waarschijnlijk ten gevolge van remming van het uittreden uit het beenmerg en afvoer naar de weefsels en het reticulo-endotheliale systeem. Histamine lijkt hierbij een rol te spelen, waarbij een verlaging van de histaminespiegel een oorzaak kan zijn dat geen eosinofielen het beenmerg verlaten en misschien doordat het de afvoer naar de weefsels en het reticulo-endotheliale systeem bevordert.

Er bestaan aanwijzingen dat geslachtshormonen het eosinopenisch effect van glucocorticoiden tegengaan.

#### A 6. INVLOED VAN BIJNIERSCHORSBORMONEN OP DE ANTILICHAAMPRODUKTIE

De invloed van ACTH en bijnierschorssteroiden op de antilichaamproduktie is uitvoerig bestudeerd, zowel in het dierexperiment als bij de mens. De resultaten van deze studies bleken o.a. afhankelijk van de diersoort (of mens), de duur van het experiment, de gebruikte dosering en de wijze van toediening.

*Adrenalectomie* gaf in het algemeen weinig verandering. Wel vonden PERLA & MARMORSTON (1928) bij ratten een geringere vorming van haemolysinen bij sensibilisatie met een lage dosering schapen-erythrocyten en een sterkere na een hoge dosering, doch de verschillen namen de volgende weken post-operatief duidelijk af. Dit komt overeen met de bevindingen van JAFFÉ & MARINE (1924). Ook MURPHY & STURM (1947), die een versterkte antilichaamvorming vonden, zagen eenzelfde neiging tot afname bij langere duur.

EISEN c.s. (1947) vonden bij bijnierloze ratten geen afwijking in de vorming van antilichamen, THATCHER c.s. (1948) evenmin bij konijnen.

LARSON & TOMLINSON (1951) beschreven 5 Addisonpatienten, die geen duidelijke verschillen met controlepersonen toonden wat betreft de antilichaamproduktie tegen pneumococcus polysacchariden.

*Eenmalige of kortdurende* toediening van ACTH of bijnierschorssteroiden bij reeds gesensibiliseerde dieren gaf volgens DOUGHERTY c.s. (1944, 1945) bij konijnen en muizen een kortdurende stijging van de antilichaamspiegel ('anamnestic response') hetgeen bevestigd werd door HAMMOND & NOVACK (1950). De verklaring van Dougherty c.s. volgens welke de antilichaamstijging een gevolg zou zijn van het vrijkomen van antilichamen uit ten gronde gegane lymphocyten, kon door Hammond & Novack niet worden bevestigd. EISEN c.s. (1957) vonden een dergelijke titerstijging slechts in een deel van hun konijnen. THATCHER c.s. (1948), FISCHER (1949) en v.d. SLIKKE & KEUNING (1953) vonden in het geheel geen verandering in de antilichaamspiegel bij konijnen door kortdurende ACTH-toediening.

Bij de mens konden HERBERT & DE VRIES (1949) eveneens geen



duidelijk effect op de antilichaamspiegel in het bloed vinden van een kortdurende ACTH-behandeling.

*Langdurige* ACTH- en bijnierschorshormoon-toediening, met name tijdens de gehele immunisatieperiode, gaf in het dierexperiment vaak een duidelijke remming van de antilichaamproduktie en een afname van het lymfhoide weefsel, speciaal bij gebruik van hogere doseringen.

Zo beschreven GERMUTH & OTTINGER (1950) bij konijnen een volledige remming met 10 mg cortison dd. en een halvering met 10 mg ACTH dd. BJORNEBOE c.s. (1951) vonden eveneens bij konijnen met ACTH (1,5-3 mg dd.) een halvering van de antilichaamproduktie, terwijl 10 mg cortison een sterke en 2,5 mg een geringe remming gaven.

Ook KASS c.s. (1955) bestudeerden de invloed van ACTH, cortisol en corticosteron op de antilichaamproduktie en op het lymfhoide weefsel bij konijnen. 2,5 Mg cortisol gaf reeds een belangrijke vermindering terwijl 10 mg een nog sterker effect had. Daarentegen had 10 mg corticosteron geen invloed. Wel werd het effect van 2,5 mg cortisol door corticosteron belangrijk vergroot (tot boven dat van 10 mg cortisol dd.). De vermindering van de antilichaamproduktie ging gepaard met een atrophie van het lymfhoide weefsel, zoals ook beschreven werd door Germuth & Ottinger, Bjorneboe en Fischel en met een afname van de hoeveelheid ribonucleïnezuur hierin.

Dat het inderdaad een remming van de produktie betreft en niet een versterking van de afbraak van antilichamen, blijkt ook uit de gegevens van FISCHEL c.s. (1951). Deze auteurs vonden namelijk een volledig normale verdwijningscurve.

Bij caviae zagen GERMUTH & OTTINGER (1952) met 5-10 mg cortison dd. een remming, echter minder sterk dan bij konijnen. HARRIS & HARRIS (1950) daarentegen vonden met 34 mg cortison dd. bij caviae slechts een tendens tot lagere antilichaamtiteren. FISCHEL c.s. (1954) sensibiliseerden hun caviae met ei-albummi in Freund's adjuvans. Toediening van 5 mg cortison dd. gedurende 4 weken gaf hierbij een geringe, 25 mg daarentegen een sterke remming van de antilichaamproduktie. Het bleek hierbij dat de lokale reactie op de plaats van sensibilisatie door 25 mg cortison sterk werd verminderd, terwijl 5 mg hierop vrijwel geen invloed had. De invloed van corticosteroiden op het lymfhoide weefsel bij caviae is volgens Germuth & Ottinger minder sterk dan bij konijnen.

HAYASHIDA & LI (1957) beschreven een remming van de antilichaamproduktie bij ratten door ACTH, die werd tegengegaan door tevens groeihormoon te geven. Zij veronderstelden op grond hiervan dat de remming door ACTH een gevolg zou zijn van een verminderde eiwitsynthese.

DARRACK (1958) ging het effect na van verschillende verwante steroïden (1 × gegeven in Tween 20 subcutaan) op de antilichaamvorming bij muizen. Hij vond hierbij de sterkste remming door corti-

costeron, cortison en cortisol. Stoffen met een gereduceerde  $\Delta^4$ -3-oxogroep, zonder hydroxyl- of oxogroep aan  $C_{11}$  of zonder hydroxylgroep aan  $C_{21}$  bleken onwerkzaam.

In de discussie naar aanleiding van de voordracht van Darrack merkte KASS (1958) o.a. op dat het zeer wel mogelijk is dat het verschil in werking tussen corticosteron en cortisol zoals dit veelal wordt beschreven, alleen berust op een snellere verdwijning van corticosteron uit bloed en weefsels, doch dat er bij een continu intraveneus of intra-cardiaal infuus (zoals dit immers fysiologisch door de bijnierschors geschiedt) geen verschillen in werking bestaan. Zo bleek ook (LEVITIN, KENDRICK & KASS 1956) corticosteron in tegenstelling tot cortisol geen beschermend effect tegen endotoxine te hebben bij ratten na subcutane injectie 24-48 uur voor de endotoxine-injectie. Bij subcutane toediening 1-2 uur tevoren bleken beide een duidelijke bescherming te geven. Na intra-peritoneale en intra-cardiale injectie bleken beide alleen indien kort tevoren toegediend werkzaam.

Nadere experimentele gegevens over het mechanisme van de werking van corticosteroiden op de antilichaamproductie vinden we o.a. bij MC. MASTER & FRANZL (1961).

Bij de *mens* vonden LARSON & TOMLINSON (1951) tijdens een therapeutische cortisondosering ( $3 \times 200$  mg dd. bij 5 patienten met reumatoïde arthritis) geen vermindering van de antilichaamvorming. Deze bevindingen werden bevestigd door MIRICK (1951) die zelfs enige versterking vond. DAMESHEK c.s. (1951) vonden bij langdurige corticosteroidtherapie wel enige vermindering van de antilichaamproductie.

De reaginetiter bij astma- en hooikoortspatienten wordt niet beïnvloed door corticosteroiden in hoog therapeutische doseringen (FEINBERG c.s. 1951; COOKE c.s. 1951; LEITH c.s. 1951; VOORHORST 1962), althans niet in kort durende experimenten.

*Samenvattend* blijkt dus dat bijnierschors insufficiëntie respectievelijk adrenalectomie geen duidelijke invloed heeft op de antilichaamvorming bij mens en dier.

Toediening van ACTH en bijnierschorssteroiden in hoge dosering tijdens de immunisatieperiode geeft in het dierexperiment in het algemeen een remming van de antilichaamvorming, gepaard met atrophie van het lymfhoïde weefsel. Deze is het duidelijkste met cortisondoseringen, die de bij de mens toegepaste therapeutische dosering aanzienlijk overschrijden. Ook bestaan er verschillen in gevoeligheid tussen de verschillende diersoorten, waarbij caviae o.a. minder gevoelig lijken dan konijnen.

Of er principiële verschillen bestaan tussen de werking van corticosteron en cortisol is nog niet met zekerheid bekend.

Therapeutische doseringen lijken bij de mens geen belangrijke in-



vloed te hebben. Ook de reagentiter bij astma- en hooikoortspatienten wordt waarschijnlijk niet beïnvloed.

#### A 7. INVLOED OP ALLERGISCHE REACTIES

##### A. Invloed van bijnierschors hormonen op ontstekingsreacties in het algemeen

Met de term ontsteking bedoelen we hier de lokale veranderingen, die optreden als reactie op een op het weefsel inwerkende schade verwekkende prikkel (zie o.a. TENDELOO 1938; DOUGHERTY 1950). We zullen hier slechts enkele algemene principes aanstippen, zonder ons bezig te houden met verschillen, afhankelijk van de aard van de prikkel (traumatisch, fysisch, chemisch, bacterieel etc.). De invloed op de allergische reacties zal nog afzonderlijk ter sprake komen.

De bij een ontstekingsproces optredende veranderingen kunnen schematisch verdeeld worden in:

- a. alteratieve: lokale celdestructie ten gevolge van het primaire trauma en ten gevolge van de bij de beschadiging uit de weefsels vrijkomende stoffen, veranderingen in de bindweefsel-grondsubstantie, veranderingen van de vaatwanden, die op hun beurt leiden tot:
- b. exudatieve: versterkte capillair permeabiliteit met als gevolg oedeemvorming, migratie van niet autochtone cellen naar de weefsels, aanvankelijk vooral polynucleaire leucocyten, later meer mononucleaire, phagocytose
- c. proliferatieve: voornamelijk betrekking hebbend op nieuwvorming van bloedvaten, fibroblasten en bindweefsel-grondsubstantie.

De genoemde veranderingen treden vooral op in het losmazige, interstitiële bindweefsel, volgens MAXIMON & BLOOM (1948) 'the very arena of inflammation'.

*Bijnierschors hormonen* blijken op deze reacties een belangrijke invloed uit te oefenen. Dit uit zich enerzijds in een toename van de snelheid en uitgebreidheid van de veranderingen bij bijnierloze dieren (o.a. DOUGHERTY 1950). Anderzijds heeft toediening van verschillende bijnierschors hormonen bij bijnierloze, zowel als bij intacte dieren, een duidelijk remmend effect (o.a. DOUGHERTY 1950, GROSS 1950, POLICARD 1952, SPAIN c.s. 1952).

Volgens DOUGHERTY (1950) is het antiphlogistisch effect van bijnierschors hormonen onafhankelijk van de schade verwekkende prikkel (traumatisch, toxisch, antigeen-antilichaamreactie enz.), al zal het uiteindelijke effect wel afhangen van het facet van de ontsteking dat

op de voorgrond staat (bijvoorbeeld mononucleaire reacties of het vrijkomen van histamine). Het is enerzijds duidelijk afhankelijk van de ernst van de ontsteking verwekkende prikkel, zie o.a. DOUGHERTY (1955). Zo vonden ook SPAIN c.s. (1950) geen remming op de ontstekingsreactie na injectie van 0,2 ml terpentijn subcutaan. Anderzijds bestaat er een verband met de lokaal aanwezige hormoonconcentraties. Zo vonden DOUGHERTY & SCHNEEBELI (1955) bij muizen, die kort tevoren adrenalectomie hadden ondergaan, door gelijktijdige lokale toediening van 0,125-0,5  $\mu$ g cortison een toenemende remming van de ontstekingsverschijnselen na een subcutane histamine-injectie, beoordeeld naar de destructie van fibrocyten en toename van niet-autochtone cellen. Hierboven trad geen verdere toeneming van de remming op. Boven 10-50  $\mu$ g trad weer een verergering van de destructie van de fibrocyten op.

Het anti-phlogistisch effect is het gevolg van *lokale*, niet van algemene *invloeden* van het betreffende hormoon. Zo gaf toediening van een kleine hoeveelheid cortison lokaal ter plaatse van de ontstekingsprikkel een ontstekingsremming zonder een algemene werking, beoordeeld aan het aantal eosinophile leucocyten in het bloed (BROWN & DOUGHERTY 1951). Na algemene toediening heeft ter plaatse van de ontsteking een aspecifieke ophoping van het hormoon plaats, dat op normale wijze wordt afgebroken (DOUGHERTY 1958). Ook SHAPIRO c.s. (1951) vonden een lokale werking. 1 Mg cortison lokaal toegediend met 0,5 ml terpentijn gaf een remming van de ontstekingsverschijnselen. Het had echter geen effect op een contra-laterale terpentijnreactie.

DOUGHERTY & SCHNEEBELI (1955) deden een vergelijkend onderzoek naar de werking van *verschillende steroïden*, gelijktijdig lokaal toegediend bij een milde ontstekingsprikkel (0,25 ml 1% gelatine subcutaan) bij muizen die kort tevoren bijnierextirpatie hadden ondergaan. Het bleek dat de regressielijn voor cortisol (0,0001-0,01  $\mu$ g), cortison (0,05-1  $\mu$ g) en corticosteron (0,1-2,5  $\mu$ g) parallel liepen. Dit zou erop wijzen dat het werkingsmechanisme van deze hormonen in dit opzicht hetzelfde was. Wel bestonden er dus sterke verschillen in werkzaamheid. Ook substance S bleek een anti-phlogistisch effect te hebben. De regressielijn liep echter anders. Mogelijk heeft lokaal een omzetting van substance S in cortisol plaats. DOC daarentegen voor of gelijktijdig met cortison toegediend remde het anti-phlogistisch effect van het laatste (zie ook SELYE 1954, idem voor aldosteron).

Het anti-phlogistisch effect van de bijnierschorshormonen uit zich in een invloed op *alle veranderingen* die bij een ontstekingsproces optreden.

Dit bleek o.a. in de proeven van SPAIN c.s. (1952) bij muizen na 0,025 ml terpentijn subcutaan. 1 mg cortison dd. gaf een duidelijke remming van de oedeemvorming, hyperaemie en vooral van de leuco-

cytaire infiltratie tijdens de eerste dag. Ook de volgende dagen ontwikkelde zich slechts een onvolledige leucocytenzone en weinig granulatiweefsel. Het gevolg was dat er geen fraai abces ontstond en dat bij de met cortison behandelde dieren ook in de omgeving verspreide tekenen van necrose aanwezig waren door de onvoldoende afkapseling. Tot vrijwel dezelfde bevindingen kwamen MICHAEL & WHORTON (1951) bij konijnen met 12,5 mg cortison dd. (ontsteking door inwrijven van crotonolie in een huidscarificatie). Ook de mononucleaire infiltratie na 24 uur was sterk verminderd. GELL & HINDE (1951) vonden bij konijnen, ingespoten met een fosfolopidensuspensie van caviahersenen een minder uitgesproken remming van de ontstekingsreacties door toediening van 30 mg cortison 4 uur tevoren. Wel was de reactie van de mononucleairen duidelijk geremd.

Ook POLICARD c.s. (1952) beschreven een remming van alle verschijnselen, m.n. ook van de phagocytose, door 5 mg cortison tegelijk met een silicaatsuspensie bij ratten lokaal in te spuiten.

Ook de invloeden op *afzonderlijke facetten* van het ontstekingsproces zijn uitvoerig onderzocht.

De *fibrocyten* namen na toediening van 0,01-1 mg cortisol 6 uur tevoren bij muizen een meer afgeronde (meer epitheloïde) vorm aan, welke gepaard zou gaan met een grotere weerstand tegen destructie (DOUGHERTY & EYRING 1955, DOUGHERTY 1956). Op deze wijze zou de kettingreactie, die tot steeds verdere celdestructie voert, worden doorbroken. Studies met radioactief cortisol gaven aanwijzingen dat het cortisol zich lokaliseert in het cytoplasma of bij de celmembraan van de fibrocyten (DOUGHERTY 1956). Corticosteron daarentegen (5 mg) lokaliseerde zich niet in de fibrocyten en gaf evenmin afronding.

De depolymerisatie van de *bindweefsel-grondsubstantie* rond een terpentijnabces bij de rat, welke zich uit in een sterke toename van de kleurbaarheid met PAS (Periodic Acid Schiff) bleek sterk geremd door gelijktijdig lokaal tevens 2,5 mg cortisol in te spuiten (ROMANI 1955). Dit ging gepaard met een vermindering van de stijging van de  $\alpha_1$  en  $\alpha_2$ -glycoproteïnen in het bloed.

De *veranderingen aan de bloedvaten* werden bestudeerd door EBERT & WISSLER (1952) bij allergische ontsteking (zie aldaar).

Menkin vond reeds in 1940 door toediening van bijnierschorsextract een remming van de versterkte *capillair permeabiliteit* ten gevolge van een ontstekingsexsudaat. Later (1951) toonde dezelfde auteur aan dat de versterkte capillair permeabiliteit ten gevolge van leucotaxine (dat in de eerste fase van een ontsteking vrij komt) wel wordt geremd, niet die door exsudine (dat in de latere stadia vrij komt, wanneer de reactie van het exsudaat zuur is).

Ook GRAHAM (1943) beschreef een remming van de versterkte ca-

pillair permeabiliteit ten gevolge van bestraling bij het konijn door bijnierschorsextract.

CHAPPELL c.s. (1952) onderzochten het effect van histamine op de capillairen. Dit werd beoordeeld naar de verkleuring die optrad ten gevolge van Evans blue, dat gelijk met de testinjectie intraveneus werd ingespoten. Injectie van 0,2 mg histamine intracutaan gaf een centrale bleke plek, omgeven door een diepblauwe zone. Met 0,002 mg histamine werd alleen een centrale blauwe verkleuring verkregen. Beide effecten werden door 10 mg cortison dd. sterk geremd. Eenzelfde hoewel wat minder sterk resultaat werd nog 45 uur na de laatste van 3 dagelijkse cortisoninjecties verkregen.

Volgens BENDITT c.s. (1950) wordt ook de versterkte capillair permeabiliteit ten gevolge van hyaluronidase bij ratten geremd door ACTH of cortison  $2 \times 2,5$  mg dd.

### Invloed op 'immediate type' allergische reacties

1. **Anaphylactische shock:** *Adrenalectomie* geeft een toename van de gevoeligheid voor en de ernst van de anaphylactische shock. Dit geldt zowel voor caviae (KEPINOW 1922), ratten (WYMAN 1922, DEWS & CODE 1953), konijnen (CRIEP 1951), muizen (WEISER 1941; DOUGHERTY 1952) als voor honden (BANTING & GAIRNS 1926).

Toediening van bijnierschorshormonen heft dit effect van adrenalectomie in belangrijke mate op, zowel bij caviae (GROSS, persoonlijke mededeling bij DOUGHERTY (1954), en muizen (DOUGHERTY 1952) als bij ratten (DEWS & CODE 1953).

*Toediening van bijnierschorshormonen bij intacte dieren* gaf in het algemeen andere resultaten bij caviae dan bij ratten, konijnen en muizen.

De gevoeligheid van actief gesensibiliseerde caviae voor anaphylactische shock bleek in vele experimenten niet te verminderen door toediening van ACTH (ca. 2-30 mg dd.) of cortison (ca. 5-30 mg dd.) over kortere of langere perioden voor de provocatieinjectie (LEGER 1948; FRIEDLAENDER 1950; HARRIS 1950; DOUGHERTY 1950; MALKIEL 1951; DEWS & CODE 1951; ARBESMAN 1951; GERMUTH 1952).

Mogelijk is hierbij van betekenis dat bij caviae het vrijkomen van histamine een belangrijke rol speelt, terwijl de shock optreedt op een moment waarbij van ontstekingsreactie van de weefsels nog geen sprake is. Corticosteroiden hebben immers geen duidelijk effect op het vrijkomen van histamine en op de reacties in de weefsels ten gevolge van histamine, doch wel op ontstekingsreacties.

Wel werd in enkele proeven met passief gesensibiliseerde caviae, indien lagere doseringen antilichaam respectievelijk antigeen werden toegediend, enige bescherming waargenomen. Zo vonden HOENE c.s.

(1952) met een hoge dosering ACTH (84 mg gedurende 4 dagen) een significante vermindering in proeven waarbij de provocatieinjectie geschiedde met LD 15-LD 85 van het antigeen. Ook HUMPHREY (1951) vond bij passief gesensibiliseerde caviae enige bescherming door 5 mg cortison/kg, speciaal bij sensibilisatie met een kleinere dosis antilichaam-N. MARCUS (1952) vond weliswaar geen remming van de fatale reacties, maar wel minder sterke weefselreacties. Ook FISCHER (1961) zag alleen enig effect van 25 mg cortison dd. bij passief gesensibiliseerde caviae, indien voor de sensibilisatie slechts een geringe hoeveelheid antilichaam-N werd gebruikt. Bij de proeven met grotere hoeveelheden antilichaam-N werd geen enkel effect gezien.

Waarschijnlijk geven ACTH en cortison in hoge dosering dus een lichte bescherming van caviae tegen anaphylactische shock, die gemakkelijk doorbroken kan worden.

In tegenstelling tot de bovenvermelde bevindingen bij caviae blijkt bij muizen, die van nature reeds weinig gevoelig zijn voor anaphylactische shock, door middel van bijnierschors hormonen een belangrijke bescherming te kunnen worden verkregen. NELSON c.s. (1950) zagen een duidelijke invloed van 0,75-3 mg cortison 18 uur voor de provocatie (bescherming evenredig met de cortisondosering). Solotovsky en Winsten kregen dit zelfs reeds met 0,1 mg cortison per muis (gewicht  $\pm$  30 gram) per dag (dus met een dosering, vergelijkbaar met een hoge therapeutische dosering of met de maximale produktie van de bijnier per 24 uur bij de mens). Het mechanisme van de anaphylactische shock bij de muis is dan ook anders dan bij de cavia. Met name is de rol die histamine speelt veel kleiner en staan de veranderingen van de water- en elektrolytsamenstelling van de weefsels meer op de voorgrond (zie o.a. SMITH 1964). Deze water- en elektrolytveranderingen worden dan ook samen met de anaphylactische shock door cortison geremd (EINBINDER c.s. 1954), terwijl ACTH en desoxycorticosteron een verergerende invloed hebben (EINBINDER c.s. 1955). Waarschijnlijk speelt ook serotinine bij de anaphylactische shock van de muis een rol (zie SMITH 1964).

**2. Arthus-reactie:** Bij *bijnierloze dieren* is ook het verloop van de Arthus-reactie en van de necrotiserende arteriïtis ten gevolge van vreemd eiwit-injecties sneller en heviger dan bij intacte dieren (DOUGHERTY & SCHNEEBELI 1950; CRIEP 1951; DEWS & CODE 1953). Dit was weer tegen te gaan door toediening van cortison (DOUGHERTY & SCHNEEBELI 1950). Eenzelfde effect werd waargenomen op een aspecifieke ontstekingsreactie, hetgeen erop wijst, dat de invloed op de Arthus-reactie niet berust op een specifiek anti-allergisch effect, maar op het antiphlogistisch effect van de bijnierschors hormonen (DOUGHERTY & SCHNEEBELI 1950).

*Toediening van bijnierschors hormonen tijdens de gehele sensibilisatieperiode* gaf bij konijnen een duidelijke vermindering van de Arthus-reactie (GERMUTH & OTTINGER 1950, met 10 mg cortison dd.; MALKIEL 1951 met 5 mg cortison dd.). Dit effect trad echter niet bij caviae op (GERMUTH & OTTINGER 1952, 1,5 mg cortison dd.). Waarschijnlijk berust dit effect geheel op de eventuele remming van de antilichaam-productie door cortison (zie ook aldaar).

HARRIS & HARRIS (1950) zagen bij actief gesensibiliseerde konijnen met 5 dagen  $2 \times 17$  mg cortison dd. (*dus alleen omstreeks de provocatie-injectie*) geen remming van de Arthus Reactie.

Het beste kan het effect van toediening van bijnierschors hormonen bestudeerd worden op de passieve Arthus Reactie, daar de ernst van deze reactie immers wordt bepaald door de beschikbare hoeveelheid antilichamen. Het bleek hierbij dat zowel de lichte als sterkere Arthus Reactie bij konijnen niet beïnvloed wordt door cortison (FISCHEL 1950, 1961; GERMUTH & OTTINGER 1951). Dit was eveneens het geval bij caviae (GERMUTH & OTTINGER). Wel wordt het oedeem in de eerste fase van de reactie verminderd (HUMPHREY 1951).

**3. Invloed op 'delayed type' allergische reacties.** Het prototype van de 'delayed type' reactie, de tuberculine reactie wordt zowel bij caviae (LONG & MILES 1950) konijnen (HARRIS & HARRIS 1950) als bij de mens (LONG & FAVOUR 1950) door corticosteroiden geremd. Dat het ook hier waarschijnlijk geen specifiek effect op het immunologische proces betreft, werd aangetoond door GELL & HINDE (1951). Deze auteurs vergeleken het effect van cortison op de tuberculine reactie bij het konijn met het effect op een aspecifieke ontstekingsreactie. In beide gevallen bleek de reactie van de mononucleairen duidelijk geremd, dat van de polynucleairen in mindere mate. Daar bij de tuberculine reactie de mononucleairen op de voorgrond staan is het effect van cortison hierbij het meest uitgesproken.

*Conclusie:* corticosteroiden geven bij allergische reacties zeker geen volledige bescherming, maar een gedeeltelijke remming.

Dit effect berust niet op een specifiek anti-allergische werking en is afhankelijk van:

- a. de gevoeligheid van de diersoort voor corticosteroiden
- b. de aard van de reactie, waarbij de algemene ontstekingsreactie en speciaal de lymphocyttaire reactie bijvoorbeeld meer worden beïnvloed dan die waarbij het vrijkomen van het histamine op de voorgrond staat
- c. de sterkte van de reactie en de hoeveelheid beschikbaar hormoon.

De eigen bijnierschorsactiviteit geeft in vele opzichten reeds een be-

langrijke bescherming, welke slechts ten dele door hormoontoediening kan worden verbeterd.

## **B. Gegevens ontleend aan het mogelijke verband tussen variaties in het hormonale evenwicht en veranderingen in het klinische beeld van de CARA (astma)**

### **B1. CARA(ASTMA) IN VERBAND MET LEEFTIJD EN GESLACHT**

Voor ieder die zich met het probleem 'astma' bezig houdt is het duidelijk dat het voorkomen en de wijze van manifestatie hiervan samenhangen met de leeftijd, welke samenhang voor beide geslachten een verschillend beeld vertoont, zoals we in het volgende nogmaals naar voren zullen brengen.

Toch is het verkrijgen van een juiste indruk uit literatuurgegevens vrij moeilijk en wel voornamelijk om twee redenen:

1e omdat een duidelijke omschrijving van wat onder 'astma' wordt verstaan veelal ontbreekt. Toch is dit een essentieel punt, daar het beeld van de leeftijdsverdeling geheel afhangt van de mate waarin de chronische astmatische bronchitis (al dan niet gecompliceerd door longemphyseem) mede wordt betrokken, zoals in het hierna volgende nog duidelijk zal blijken. Dat hierin een bron van grote verwarring ligt berust op het feit dat een algemeen aanvaarde nomenclatuur met een duidelijke begripsomschrijving van astma bronchiale, astmatische bronchitis en longemphyseem ontbreekt, terwijl de beelden vloeiend in elkaar overgaan (zie hoofdstuk II).

Dat 2 verschillende diagnostische termen gebruikt kunnen worden voor hetzelfde beeld moge blijken uit een vergelijkend onderzoek van FLETCHER & BUROWS (1962). Zij vergeleken hierbij een groep patienten die in Amerika bekend stond onder de diagnose 'emphyseem' met een groep patienten uit Engeland onder de diagnose 'chronische bronchitis'. Beide groepen bleken vrijwel gelijke beelden te hebben, zowel wat betreft de leeftijdsverdeling, rookgewoonten, sputumproductie, objectieve mate van dispnoe als longfunctieverandering. Alleen had de Engelse groep waarschijnlijk wat vaker een luchtweginfectie.

Zoals reeds in hoofdstuk II is uiteengezet vatten wij astma bronchiale, astmatische bronchitis en longemphyseem samen onder de term CARA (chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen), vanuit welk gezichtspunt we ook de leeftijdsinvloed zullen beschouwen. Hierbij zal de identificatie van de verschillende klinische beelden, die hier naar voren komen, volgens scherpe objectieve en subjectieve criteria (aanvalsgewijze/chronische benauwdheid - allergie - hyperreactiviteit - infectie) moeten worden beoordeeld.

2e omdat de gegevens veelal komen uit klinieken en zijn gebaseerd



op de bevindingen bij het eerste onderzoek van de patienten. Dit houdt echter twee soorten bezwaren in. Ten eerste brengt het bezoek aan een bepaalde kliniek veelal een selectie van de patienten mee (vergelijk patienten die naar een kliniek voor longziekten of voor allergische ziekten gaan). Ten tweede is het de vraag in hoeverre het aantal patienten uit een bepaalde leeftijdsgroep, dat in zijn klachten aanleiding vindt om voor het eerst een kliniek te bezoeken, representatief is voor het werkelijk voorkomen onder deze leeftijdsgroep. Immers zal ook bij een gelijkmatige verdeling over alle leeftijdsgroepen onder de bevolking toch in de klinische presentatie een verschuiving naar de jongere leeftijdsgroepen optreden, daar naarmate de leeftijdsgroep ouder wordt, steeds meer patienten zich inmiddels onder behandeling zullen hebben gesteld. Anderzijds kunnen bepaalde klachten in verschillende mate aanleiding geven een kliniek te bezoeken. Zo kan bijvoorbeeld een hoestklacht op 60-jarige leeftijd eerder aanleiding hiertoe zijn dan op 20-jarige leeftijd.

#### **CARA(astma) manifestaties in verband met leeftijd en geslacht**

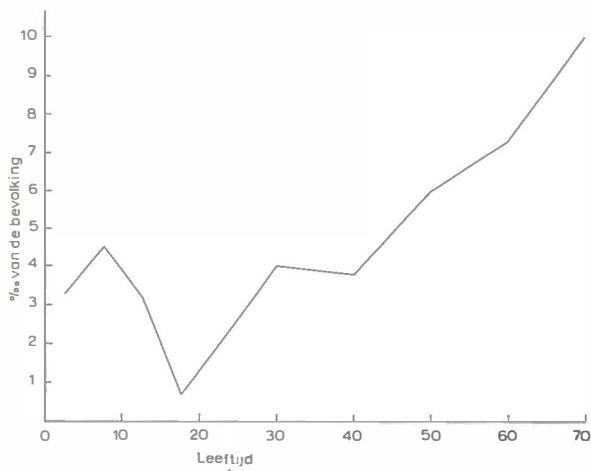
Noodgedwongen zullen we bij de bespreking hier gebruik moeten maken van de in de oorspronkelijke publikaties vermelde diagnostische termen. In het algemeen zal hierbij onder de term 'astma' het beeld zijn begrepen met voornamelijk benauwdheidsaanvallen, vaak op allergische basis; onder de term 'bronchitis' hoesten en opgeven van sputum met eventueel nu en dan een luchtweginfect.

##### *a. Gegevens verkregen uit populatieonderzoekingen*

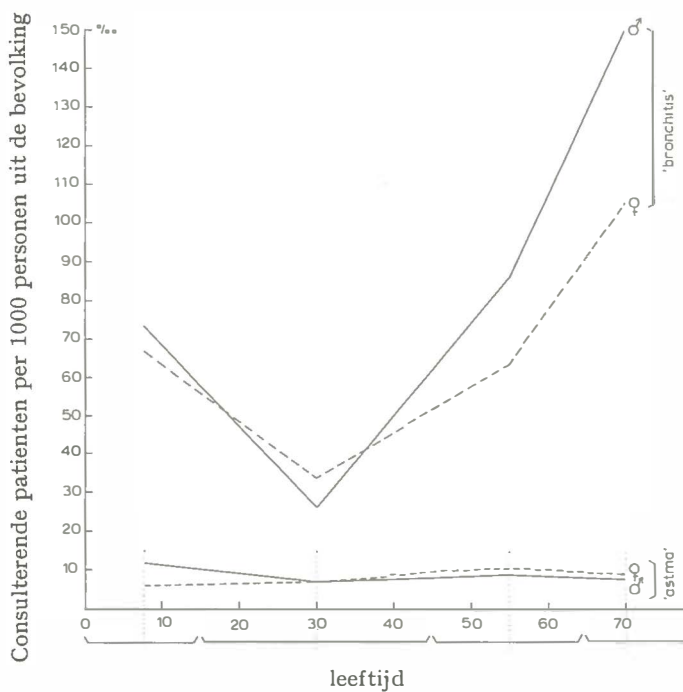
Een juiste indruk over het voorkomen van CARA-manifestaties verdeeld over de verschillende leeftijdsgroepen, kan alleen verkregen worden door een systematisch onderzoek van een zoveel mogelijk representatieve bevolkingsgroep. Dit wordt waarschijnlijk het best benaderd door COLLINS (1935) en FERRIS & ANDERSON (1962) uit Amerika, LOGAN & CUSHION (1958) en FRY c.s. (1952, 1962) uit Engeland en ZUIDERWEG (1962) uit Nederland.

De gegevens van Collins berusten op regelmatige huisbezoeken door leden van de Public Health Service bij 8758 gezinnen (39.185 personen), waarbij een overzicht werd verkregen over het optreden van verschillende ziekten gedurende een periode van een jaar. De diagnoses werden gebaseerd op de 'International List of Causes of Death', zonder nadere omschrijving. De gegevens voor het 'astma' vatten we samen in figuur 5. De mate waarin het beeld beheerst wordt door het al dan niet betrekken van de bronchitis moge blijken uit de gegevens van LOGAN & CUSHION (1958). Deze zijn gebaseerd op de waarnemingen van 171 huisartsen





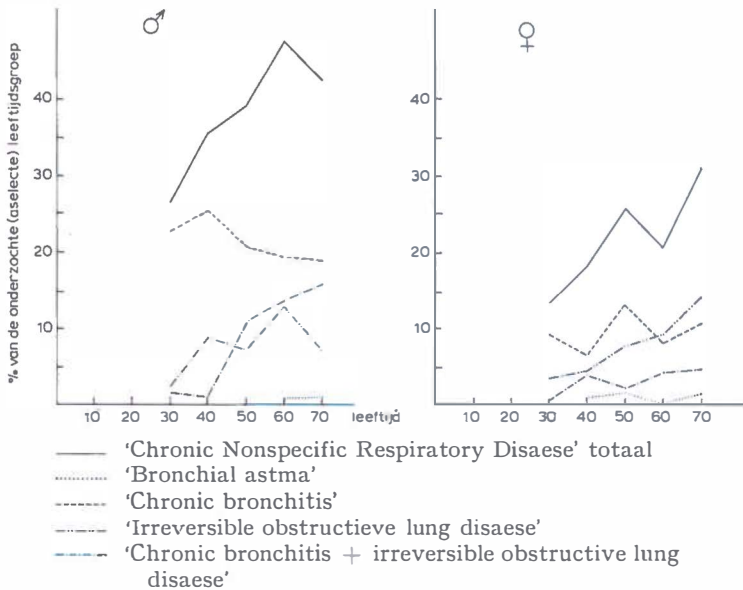
Figuur 5 - Leeftijdsverdeling van 'astma' naar Collins 1935



Figuur 6 - Leeftijdsverdeling van 'astma' en 'bronchitis' naar LOGAN & CUSHION 1958

in Engeland en hebben betrekking op 382.829 personen. De 'patient consulting rate' per 1000 personen geven we hier weer voor het 'astma' en de 'bronchitis' (figuur 6).

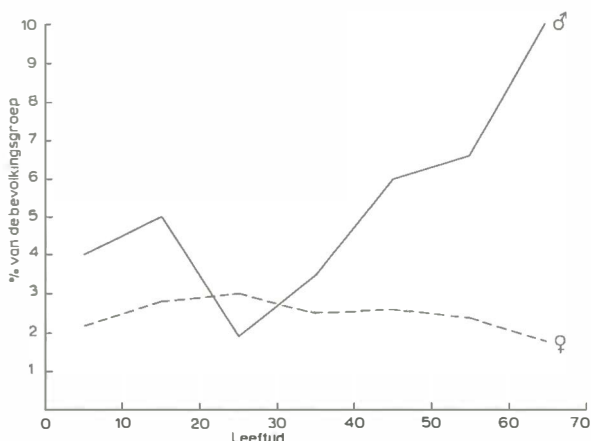
Hetzelfde blijkt uit het uitgebreide onderzoek van FERRIS & ANDERSON (1962) bij een populatie van 17.821 personen uit een Amerikaanse stad, waarbij aselechte groepen voor het onderzoek werden gekozen (fig. 7). Hierbij neemt dus vooral de diagnose 'irreversible obstructive lung disease' toe (zie echter het bovenvermelde vergelijkende onderzoek van Fletcher!).



Figuur 7 - Leeftijdsverdeling van 'Chronic Nonspecific Respiratory Disease' naar FERRIS & ANDERSON 1962

ZUIDERWEG (1962) verkreeg zijn gegevens door het systematisch ondervragen van alle, 2979 personen uit zijn algemene praktijk, waarna uit de verschillende groepen een aantal aselekt gekozen personen nader werd onderzocht. De diagnose 'astma (CARA)' berustte op het voorkomen van chronische klachten, bestaande uit benauwdheid met hoesten en opgeven van sputum, al dan niet gepaard met benauwdheidsaanvallen. In figuur 8 geven we een samenvatting van zijn getallen. De grotere frequentie in de jeugd en op oudere leeftijd, welke voornamelijk voor mannen geldt, komen hieruit dus duidelijk naar voren.

Voor zijn onderzoek beschikte hij nog niet over de criteria van Fletcher d.w.z. dat hoewel al zijn patienten aan de criteria van Fletcher beantwoordden, toch moet worden aangenomen dat zeer lichte gevallen niet in zijn statistiek zijn opgenomen. Dit wordt duidelijk als we de gegevens van Zuiderweg met die van v.d. Wal vergelijken, die wel de scherpere (maar lichtere!) criteria van Fletcher hanteerde (zie onder) en waarbij in de oudere leeftijdsgroepen, de enige die voor vergelijking beschikbaar zijn, veel hoger cijfers voor CARA werden gevonden.



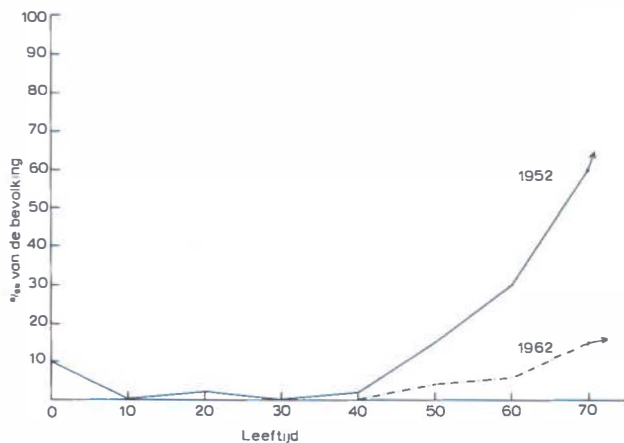
*Figuur 8 - Verdeling van CARA(astma) naar leeftijd en geslacht volgens ZUIDERWEG 1962*

Tenslotte geven we hier nog de verdeling van de 'Chest disorders during smog', zoals FRY c.s. (1952, 1962) deze in hun algemene praktijk in Londen tegen kwamen. Ook hier zien we dus een verdeling zoals bij de 'bronchitis' (zie boven) en hyperreactiviteit (zie onder).

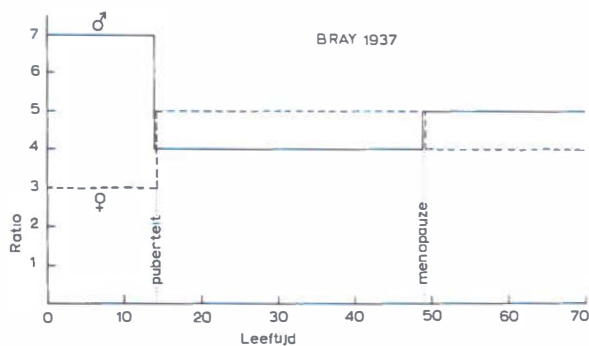
#### *b. Gegevens uit klinieken afkomstig*

BRAY (1930, 1937) leidde de frequentie af uit zijn gegevens bij een groep kinderen en hun verwanten, aangevuld en ondersteund met literatuurgegevens, en kwam tot het volgende schematische overzicht voor 'astma' (figuur 10). Het is duidelijk dat de 'bronchitis' in de oudere leeftijdsgroep is geëlimineerd!

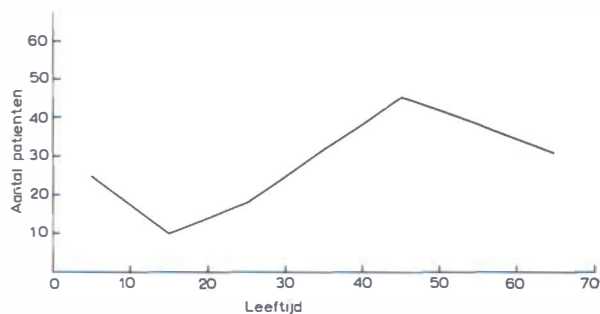
GAY (1946) daarentegen vond bij een overzicht over 200 patienten met 'astmatische bronchitis' een duidelijke toename op oudere leeftijd zie figuur 11. Een omschrijving over het begrip 'astmatische bronchitis' gaf hij niet, doch wel stelde hij dit beeld tegenover het 'allergische astma', waarvan hij het pollenastma als voorbeeld aanhaalde.



*Figuur 9* - Verdeling van 'Chest disorders during smog' volgens leeftijd naar FRY c.s. 1962



*Figuur 10* - Leeftijdsverdeling van 'astma' naar leeftijd en geslacht volgens BRAY 1937



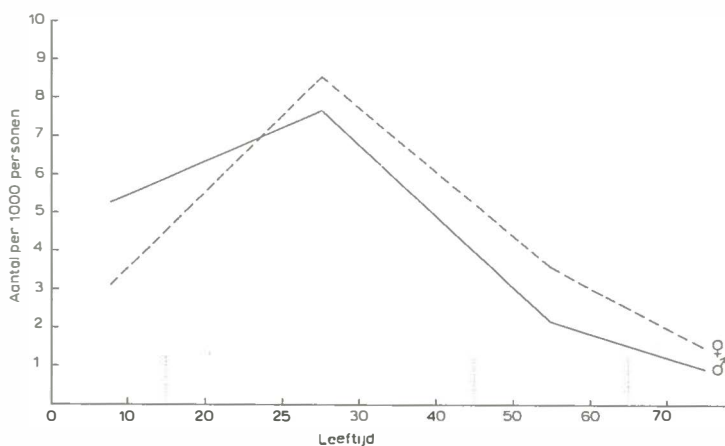
*Figuur 11* - Leeftijdsverdeling van 'astmatische bronchitis' volgens GAY 1946

Vele kliniekgegevens berusten op een weergave van de beginleeftijd van de astmatische klachten. Voor onze probleemstelling zijn deze dus niet van betekenis, wel blijkt hieruit steeds weer dat de klachten bij jongens veelal op jongere leeftijd beginnen dan bij meisjes (o.a. RACKEMAN 1918; NELSON 1934; COKE 1939; PERSHKIN 1926; UNGER & WOLF 1943; VOORHORST 1962).

### *Voorkomen van allergie in verband met leeftijd en geslacht*

Een *klinische aanwijzing* voor het voorkomen van allergische manifestaties op verschillende leeftijden kunnen we o.a. vinden in de hooikoorts, een beeld immers dat geheel berust op een overgevoeligheid voor graspollen.

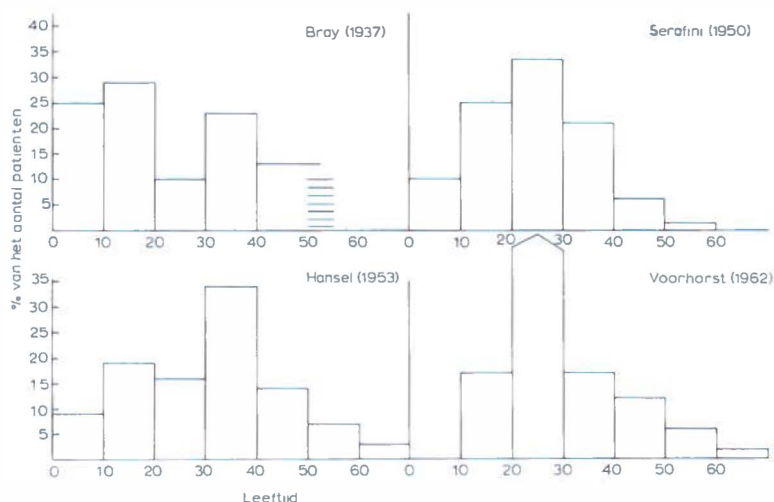
Het voorkomen van hooikoorts onder de gemiddelde bevolking blijkt uit bijgaande figuur 12 naar het reeds eerder genoemde *populatie-onder-*



Figuur 12 - Voorkomen van hooikoorts naar leeftijd en geslacht volgens LOGAN & CUSHION (1958)

zoek van LOGAN en CUSHION (1958). Op jonge leeftijd zien we weer een overwegen van de mannen, bij de andere leeftijdsgroepen daarentegen van de vrouwen. De grootste frequentie ligt dus in de groep van 15-45 jaar, doch ook bij de jongeren komt reeds een vrij groot aantal gevallen voor (waarbij waarschijnlijk in de groep van 0-5 jaar het aantal zeer gering zal zijn, waardoor van 5-15 jaar en zeker van 10-15 de frequentie reeds als vrij groot beschouwd zal kunnen worden). Daarentegen is het aantal hooikoortspatienten op hoge leeftijd klein. Vrij goed in overeenstemming hiermee komen de gegevens van de *kliniek* bezoeken, zoals o.a. BRAY (1937), SERAFINI (1950), HANSEL (1953) en VOORHORST

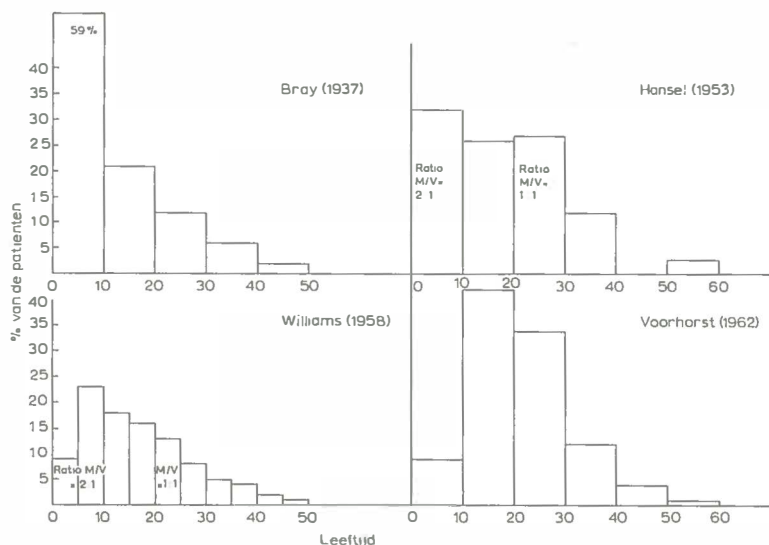
(1962) vermelden (zie figuur 13). Dat de klachten wel voor het 10e jaar kunnen beginnen, en bij jongens in het algemeen vroeger dan bij meisjes, blijkt uit figuur 14 naar BRAY (1937), HANSEL (1950) en WILLIAMS (1958). Alleen VOORHORST (1962) vond dus beneden 10 jaar weinig beginnende klachten (figuur 14). Het is uiteraard de vraag of de beginnende klachten zoals de andere genoemde auteurs deze vermeldten inderdaad ook reeds berust hebben op de pollen overgevoeligheid.



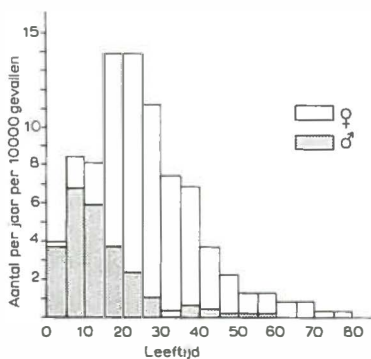
*Figuur 13* - Presentatie van hooikoortspatiënten in de kliniek volgens BRAY (1937), SERAFINI (1950), HANSEL (1953) en VOORHORST (1962)

We willen er hier nog op wijzen dat de bovengenoemde gegevens alleen als vaststaand kunnen worden beschouwd voor de klinische symptomen, voornamelijk veroorzaakt door de aandoening van de slijmvliezen van neus en ogen. Of deze gegevens zonder meer over te dragen zijn op andere verschijnselen zal de toekomst moeten leren, temeer daar bijvoorbeeld de verschillen in huidtests op jonge en oude leeftijd al minder klein zijn (zie hieronder).

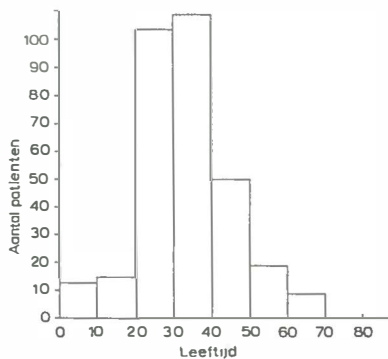
Ter aanvulling vermelden we hierbij ook nog de gegevens betreffende het voorkomen van erythema nodosum volgens LÖFGREN (1950), als een uiting van een delayed type allergie en die van DANILOVIĆ & LJALJEVIĆ (1960) voor de geneesmiddelen-allergie. We geven deze zonder verder hier op de problemen hieromtrent in te gaan, louter als aanwijzing dat het hier zeker geen geïsoleerd fenomeen betreft, doch dat het meer algemeen voorkomt bij ziekteverschijnselen die zeker of waarschijnlijk op een allergisch mechanisme berusten.



Figuur 14 - Beginleeftijd van de klachten bij hooikoortspatienten volgens BRAY (1937), HANSEL (1953), WILLIAMS (1958) en VOORHORST (1962)

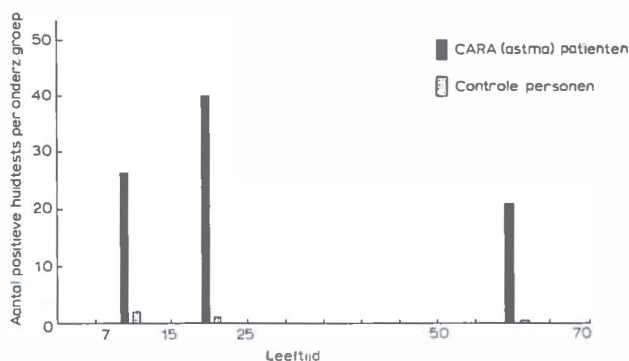


Figuur 15 - Voorkomen van erythema nodosum naar leeftijd en geslacht volgens LÖFGREN (1950)



Figuur 16 - Voorkomen van geneesmiddelenallergie bij de verschillende leeftijdsgroepen volgens DANIČEVIĆ & LJALJEVIĆ (1960)

Voor het voorkomen van *positieve huidtests* voor inhalatieallergenen staat ons het *populatieonderzoek* van ZUIDERWEG (1962) ter beschikking, zie figuur 17. Zuiderweg kwam tot deze waarnemingen door uit elk van de 3 leeftijdsgroepen een aselechte groep van 14-16 personen te onderzoeken. Nu moeten we echter rekening houden met het feit dat



*Figuur 17* - Voorkomen van positieve huidtests met inhalatie-allergenen naar ZUIDERWEG (1962)

het om kleine groepen gaat en dat deze gekozen werden uit patientengroepen van verschillende grootte, zoals uit het volgende overzicht blijkt:

Leeftijdsgroep	aantal onderzochte patienten	totaal aantal CARA (astma)patienten	totale bevolkingsgroep
7-15 jaar	15	33	508
15-25 jaar	14	19	412
boven 50 jaar	16	47	622

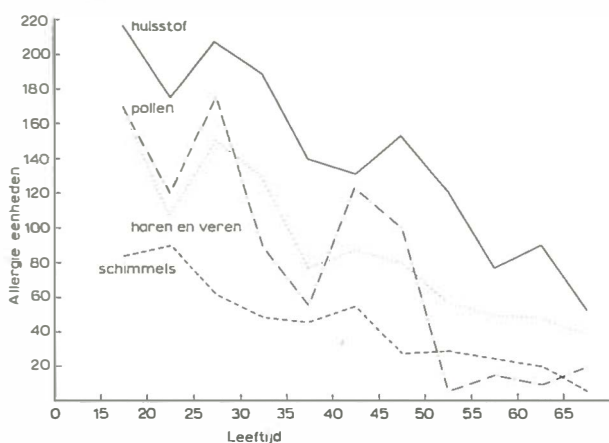
Het is dus zeer wel mogelijk dat het totale aantal positieve huidreacties voor elke leeftijdsgroep gelijk is, doch dat een 'verdunnings-effect' optreedt door het aanwezig zijn van een groot aantal patienten met negatieve reacties op jonge en oude leeftijd. Dat dit inderdaad wel een rol speelt willen we illustreren met de volgende tabel (6) waarin

*Tabel 6* - Voorkomen van positieve huidtests met inhalatie-allergenen volgens ZUIDERWEG (1962), omgerekend per 100 personen uit de bevolking

	groep 7-15 jr	groep 15-25 jr	groep 50-70 jr
Aantal pos. huidtests per 100 personen uit de bevolking	11	13	10
id. voor huisstof	2,6	2,7	2,4
id. voor pollen	1,3	3,6	2



het aantal positieve huidreacties van de astmapatienten is omgerekend op 100 personen uit de totale bevolking van de betreffende leeftijdsgroep. Het totale aantal blijft aldus berekend ongeveer gelijk, evenals de huisstofreacties. Voor de pollen is het aantal bij de middelste leeftijdsgroep echter groter dan bij de beide anderen. Nu hebben we op deze manier alleen een zekere maat voor het vóórkomen van positieve huidreacties als collectief gegeven bij een bepaalde leeftijdsgroep. Dit sluit niet uit dat voor afzonderlijke individuen wel degelijk een afname kan optreden (zie ook de hieronder vermelde gegevens van v. Esser c.s. die echter alleen betrekking hebben op huidreacties voor gras-pollen) maar dat dit voor de gehele bevolking gecompenseerd wordt doordat bij andere personen het aantal huidreacties toeneemt. Voor onze probleemstelling is dit echter niet van wezenlijk belang daar het

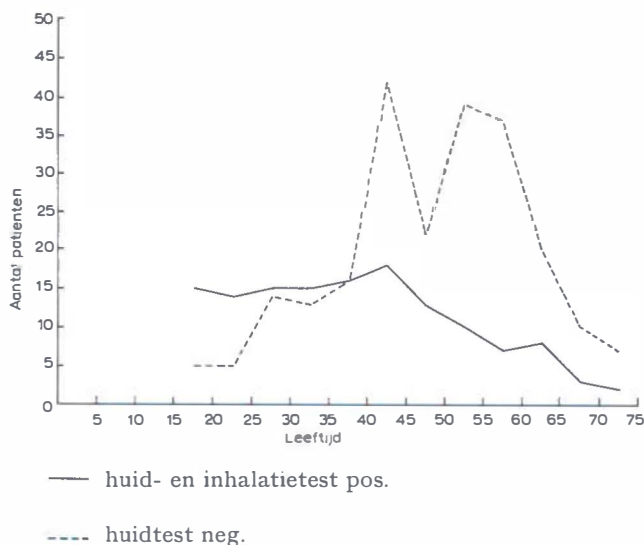


*Figuur 18* - Voorkomen van positieve huidtests bij astmapatienten volgens ORIE (1960)

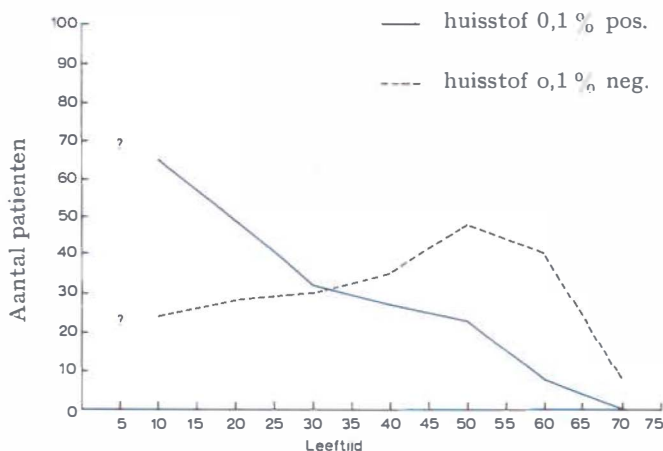
er ons hier alleen om gaat of het voorkomen van positieve huidreacties met bepaalde leeftijdsinvloeden samenhangt.

Hetzelfde commentaar geldt voor de *klinische gegevens* van ORIE (1960) over de afname van de positieve huidtests voor inhalatie-allergenen bij stijgende leeftijd (zie figuur 18). Ook hierbij werd het aantal positieve reacties bij een aselechte patientengroep met de toename van de leeftijd kleiner. Deze afname zou echter eveneens alleen reeds veroorzaakt kunnen zijn door de toename van het aantal patienten met negatieve reacties, zoals dit op oudere leeftijd voorkomt, hetgeen duidelijk blijkt uit de bevindingen van TEN CATE (1954) en VOORHORST (1962). Zeker neemt hierbij ook het absolute aantal patienten met positieve huidreactie af, doch we moeten ermee rekening houden dat

het bij laatstgenoemde auteurs ging over patienten die voor het eerste onderzoek in de kliniek kwamen. Waarschijnlijk zal een belangrijk aantal patienten met positieve allergie (die immers meest op jongere leeftijd ontstaat, zoals nog nader zal blijken) reeds eerder bij de betreffende kliniek of elders onder behandeling zijn gekomen.



Figuur 19 - Leeftijdsverdeling van astmapatienten met positieve inhalatietests en met negatieve huidreacties volgens TEN CATE (1954)



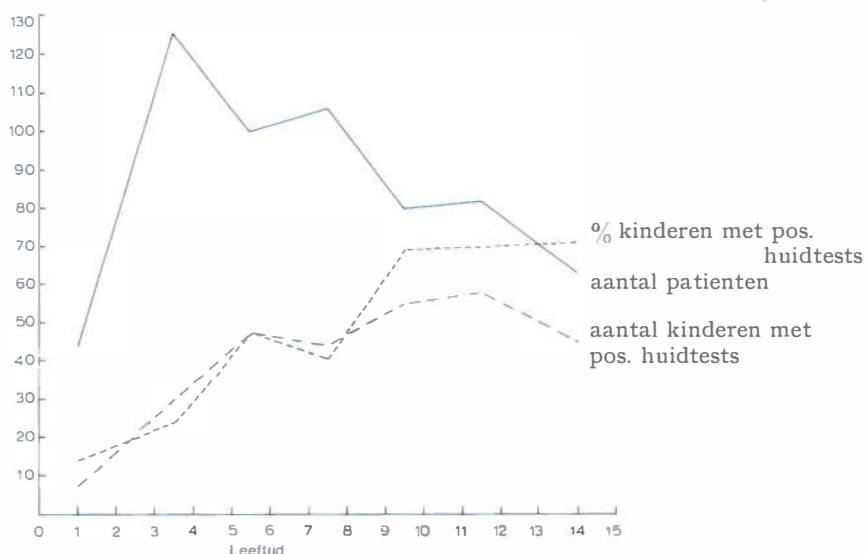
Figuur 20 - Leeftijdsverdeling van astmapatienten met en zonder positieve huidreactie voor huisstof volgens VOORHORST (1962)

Moeten we dus de genoemde gegevens over een afname van de positieve huidtests op oudere leeftijd met enige terughoudendheid beoordelen, uit de gegevens van v. ESSER c.s. (1961) blijkt dat, althans bij de pollenallergie toch wel degelijk met de toename van de leeftijd naast een afname van de klinische manifestaties waarschijnlijk ook een afname van de sterkte van de huidreacties optreedt.

Van de 17 hooikoortspatienten uit de periode 1930-1940 die Van Esser c.s. na gemiddeld ca. 30 jaar voor na-onderzoek terug konden zien bleken bij 2 de klachten verdwenen, bij 12 afgenomen, bij 1 onveranderd en bij 2 toegenomen (desensibilisatietherapie was slechts bij enkele patienten geprobeerd en had slechts in 1 geval na 2 jaar enig succes gehad). De sterkte van de huidtests, hoewel deze positief uitvielen, was significant minder dan van een vergelijkbare groep hooikoortspatienten uit 1960. In hoeverre dit patroon ook geldt voor andere inhalatie-allergieën moeten we voorlopig in het midden laten. Wel toonde bij de op de totale bevolking per leeftijdsgroep omgerekende gegevens van Zuiderweg (zie boven) de huidreacties voor pollen een verband met de leeftijd, hetgeen dus niet duidelijk het geval was met het totale aantal huidreacties en de reactie op huisstof.

Misschien spelen bij de lichte afname van de huidtests op oudere leeftijd ook veranderingen in de samenstelling van de huid zelf een rol (zie bladzijde 110). In dit verband lijkt het hier vermeldenswaard dat TURT (1951) op oudere leeftijd eveneens enige afname van de huidreactie op histamine waarnam.

In zekere mate geldt dezelfde beschouwing als boven in omgekeerde zin bij de ontwikkeling van de allergie, zoals o.a. door JENSEN (1955) beschreven. Ongetwijfeld had de eerste jaren een toename plaats, doch deze werd na ca. het 6e jaar, althans in dit geval, grotendeels schijnbaar door het afnemen van het totale aantal patienten (zie figuur 21). Het absolute aantal patienten met positieve huidtests veranderde na het 6e jaar slechts weinig. Bij de beoordeling van de allergie op jonge leeftijd dienen we ook rekening te houden met het feit dat voor de ontwikkeling van de allergie steeds een zekere sensibilisatieperiode nodig is. Van betekenis is hierbij de vraag of deze sensibilisatieperiode op jonge leeftijd langer is dan bijv. op 20-30 jarige leeftijd. Enige indruk hieromtrent zou de literatuur over de ontwikkeling van ragweed hooikoorts bij immigranten in Amerika kunnen geven. Deze heeft echter niet tot een éénstemmig resultaat geleid. Zo vonden CLARKE & LEOPOLD (1939) de sensibilisatieperiode bij immigranten en in Amerika geboren vrijwel gelijk, hetgeen er op zou kunnen wijzen dat de leeftijd als zodanig niet van invloed is. SHILKRET & LAZAROWITZ (1953) echter vonden de sensibilisatieperiode bij immigranten wel korter, namelijk gemiddeld 15,8 jaar tegen gemiddeld 24,6 jaar bij in Amerika geboren. In beide publikaties is de sensibilisatieperiode echter langer



*Figuur 21* - Ontwikkeling van positieve huidreacties volgens JENSEN 1955

dan bij FINE & ABRAM (1960) (gemiddeld 4,9 seizoenen), HUGHES (1959) (na 4 jaar 50% gesensibiliseerd) en MATERNOWSKI & MATHEWS (1962) (meest na 4 seizoenen).

Het lijkt dus wel waarschijnlijk dat de sensibilisatieperiode bij immigranten korter duurt (ca. 8 à 10 jaar) dan bij in Amerika geboren. Dit kan er dus op wijzen dat de sensibilisatie de eerste levensjaren niet of minder snel geschiedt, al spelen hierbij natuurlijk ook nog andere factoren (contact met het allergeen bijvoorbeeld) een rol. Vermeldenswaard is nog dat de sensibilisatie sneller geschiedde bij hen die een persoonlijke en/of familieanamnese met allergische ziekten hadden (o.a. FINE & ABRAM).

Tenslotte is het de vraag in hoeverre positieve huidreacties een maat zijn voor de betekenis van de allergie voor het ontstaan van de klinische manifestatie bij het astma. Wel vond MICHGELSEN (1959) boven het

*Tabel 7* - Frequentie van positieve inhalatietests bij verschillende leeftijdsgroepen volgens MICHGELSEN (1959)

Voorkomen van positieve inhalatietest bij 'astma'-patiënten volgens MICHGELSEN (1959)	6-13 jaar	4,3%
	14-19 jaar	11,1%
	20-31 jaar	15,5%
	32-43 jaar	15,2%
	44-55 jaar	11,8%
	>56 jaar	16,4%

14e jaar een ongeveer gelijke frequentie van de positieve inhalatie-tests (tabel 7). Er dient hierbij echter rekening gehouden te worden met het verschil in mate van hyperreactiviteit bij de diverse leeftijdsgroepen, die samen met de allergie het ontstaan van de functionele reactie bepaalt (TIFFENEAU 1957).

Mogelijk geeft de eosinophilie op oudere leeftijd een maat voor de betekenis van een aanwezige allergie. Op jonge leeftijd laat deze echter in de steek, daar reeds van het eerste levensjaar af een sterke eosinophilie bij het 'astma' bestaat, die in de periode met toenemende allergie juist afneemt (zie de gegevens van Veening hieronder, blz. 111).

Wat de allergie betreft menen we dus te kunnen concluderen, dat de klinische manifestatie zoals deze zich o.a. voordoet bij hooikoortspatienten, vooral op jong volwassen leeftijd optreedt. Toch zijn er argumenten om aan te nemen dat ook reeds op jeugdige leeftijd (vanaf ca. 6 jaar) allergische invloeden bij het astma van betekenis kunnen zijn. Wel zullen naast een duidelijke invloed van het geslacht individuele gevoeligheid, aard van het allergeen (vergelijk huisstof-pollen) en/of de mate van expositie hierbij mogelijk een rol spelen. Ook de afname van de allergie op oudere leeftijd vereist bij CARA(astma)patienten nader epidemiologisch onderzoek.

#### *Voorkomen van hyperreactiviteit in verband met leeftijd en geslacht*

Een gericht onderzoek naar het voorkomen van bronchiale hyperreactiviteit (bepaald met histamine- of acetylcholine inhalatie) bij verschillende leeftijdsgroepen staat momenteel niet ter beschikking. Het onderzoek van ZUIDERWEG (1962) geschiedde met een verouderde methode, waarbij de verandering van de vitale capaciteit na histamine-injectie werd nagegaan. De verkregen resultaten zijn voor ons doel dan ook ongeschikt.

SAUNIER c.s. (1961) onderzochten bij 3 leeftijdsgroepen het voorkomen van hyperreactiviteit voor acetylcholine inhalatie bij 'astmapatienten' (waarbij ze hun criteria speciaal richtten op het voorkomen van typische astma-aanvallen) en bij controlepersonen (waarvoor geen criteria vermeld werden), alleen mannen. Uit de in tabel 8 weergegeven resultaten blijkt dat de hyperreactiviteit onder de astmapatienten bij alle drie leeftijdsgroepen in ongeveer dezelfde mate voorkwam. Vrijwel hetzelfde was het geval bij een groep 'bronchitis'-patienten tussen 40-60 jaar. Deze laatste werden omschreven als 'bronchiteux modérément dyspneiques (2e stage)' en 'tous suppurants bronchiques'. Wat de 'normale personen' betreft moeten we in het midden laten in hoeverre degenen die in de oudste leeftijdsgroep een hyperreactiviteit vertoonden, terecht als normaal werden beschouwd. Mogelijk bevonden zich onder hen een aantal personen met lichte (CARA)astmaverschijn-

Tabel 8 - Voorkomen van (acetylcholine) hyperreactiviteit op verschillende leeftijden bij manlijke astmapatienten en normalen volgens

SAUNIER C.S. (1961)

'Normalen'	7-10 jaar	20-25 jaar	40-60 jaar
Aantal	—	32	38
Acetylcholine 1 : 1.000.000	—	—	} 3%
Acetylcholine 1 : 10.000	—	—	
Acetylcholine 1 : 100	—	3%	
Negatief	—	97%	79%

'Astmapatienten'	7-10 jaar	20-25 jaar	40-60 jaar		
			astma begonnen tussen 40-60 jaar	astma reeds vanaf oudere datum	bron- chitis
Aantal	17	85	21	20	89
Acetylcholine 1 : 1.000.000	53%	55%	} 76%	90%	57%
Acetylcholine 1 : 1.0000	29%	28%			
Acetylcholine 1 : 100	12%	8,5%	19%	5%	27%
Negatief	6%	8,5%	5%	5%	16%

selen, die echter zo gering waren dat ze bij de selectie niet naar voren werden gebracht.

Hetzelfde probleem komen we tegen indien we de waarnemingen van v. D. WAL (1963) zien tegen de achtergrond van de frequentie van CARA(astma) zoals die door ZUIDERWEG (1962) werd gevonden. Immers, bij het in dit verband wel zeer fraaie onderzoek van v. d. Wal bleken bij 121 aselekt uit de bevolking gekozen mannen tussen 50-70 jaar er 21 (18%) tekenen van hyperreactiviteit te vertonen, en wel als volgt verdeeld:

positief bij 4 mg histamine per ml bij 1 persoon  
 positief bij 8 mg histamine per ml bij 1 persoon  
 positief bij 16 mg histamine per ml bij 4 personen  
 positief bij 32 mg histamine per ml bij 15 personen

Zuiderweg vond daarentegen bij zijn overeenkomstige leeftijdsgroep slechts 8% CARA-patienten. De gegevens van Zuiderweg hebben echter betrekking op personen waarbij veel strengere criteria werden aangelegd (zie boven blz. 89). Ook uit deze gegevens blijkt dus dat in de

oudere leeftijdsgroep zeer waarschijnlijk een vrij belangrijk aantal personen aanwezig is, die tekenen van hyperreactiviteit vertonen zonder dat dit gepaard gaat met verschijnselen die tot ernstige klachten aanleiding geven. Of zorgvuldig onderzoek bij deze personen al dan niet een aantal andere CARA-symptomen aan het licht zou brengen, blijft een open vraag. Opgemerkt kan nog worden dat v. d. Wal bij 3% van de door haar onderzochte personen ernstige afwijkingen vond, zonder dat dit aanleiding tot klachten had gegeven (persoonlijke mededeling).

Bij de jong volwassenen lijkt dit probleem in veel mindere mate aanwezig. De Vries (1961) vond bij een groep van 500 'gezonde' jonge mannen, 17-18 jaar oud, slechts in 10 gevallen tekenen van, meestal lichte, hyperreactiviteit. Waarschijnlijk mogen we dus, mede op grond van de gegevens van Saunier c.s., aannemen dat de frequentie van de hyperreactiviteit op deze leeftijd slechts weinig ligt boven die van de CARA ( $\pm 4\%$  volgens Zuiderweg).

Gegevens over de hyperreactiviteit bij kinderen treffen we aan bij KNOL (1965). Bij zijn onderzoek in een aselechte populatie van kinderen tussen 8 en 12 jaar vond hij op een groep van 237 jongens (waarvan 29,5% CARA-verschijnselen had) in totaal ca. 25% hyperreactiviteit, met een verdeling zoals aangegeven in tabel 9.

Tabel 9 - Voorkomen van hyperreactiviteit bij kinderen (jongens) volgens KNOL (1965)

	Totaal aantal onder- zochte jongens (8-12 jaar)	Grootte van de steek- proef	Gevonden histamine-drempelwaarde in mg/ml			
			32	16	8	4
CARA +	70	20	2	2		2
CARA —						
Fam.anamnese +	28	20			1	1
CARA —						
Fam.anamnese —	139	20		1		

Vatten we de bovengenoemde beschouwingen samen, dan komen we wat het voorkomen van hyperreactiviteit bij mannen betreft tot het volgende beeld:

8-12 jaar ca. 25%  
20-30 jaar ca. 6%  
50-70 jaar ca. 18%

Voor vrouwen ontbreken vergelijkbare getallen.

### Samenvatting CARA(astma) in samenhang met leeftijd en geslacht

De waarde van de in de bovenstaande besproken gegevens moet met enige terughoudendheid worden bekeken omdat de betekenis van de diagnostische termen niet geheel duidelijk is.

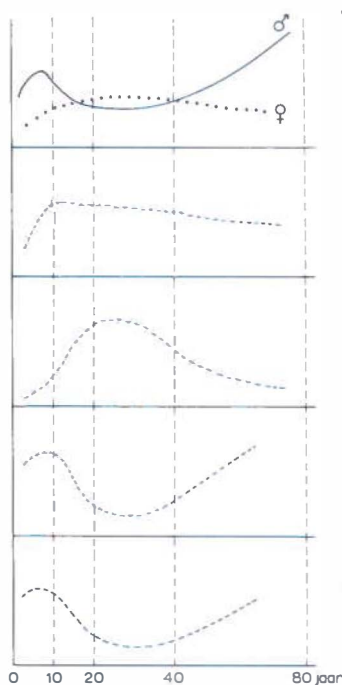
Beschouwen we het *hele complex van de CARA*, dan krijgen we het volgende beeld:

- op jonge leeftijd is de frequentie bij jongens groter dan bij meisjes
- op jong volwassen leeftijd is de frequentie bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk, voornamelijk door een afname bij de mannen
- op oude leeftijd (ouder dan 40 jaar) nemen de klachten vooral bij de mannen sterk toe.

De leeftijdsafhankelijkheid van de *allergie* is niet met zekerheid bekend. Bepaalde klinische manifestaties als hooikoorts e.a. tonen een grootste frequentie op de jong volwassen leeftijd. Er zijn echter argumenten om aan te nemen dat de allergie bij de CARA(astma) ook reeds op jongere leeftijd een rol kan spelen, terwijl eveneens de afname op latere leeftijd nader onderzoek vereist. Wel komt steeds naar voren dat de allergie zich bij jongens op jongere leeftijd manifesteert dan bij meisjes.

De *hyperreactiviteit* is op jonge leeftijd zeer waarschijnlijk frequenter dan op jong volwassen leeftijd. Op oudere leeftijd treedt weer een duidelijke toename op.

#### Schematisch



CARA (astma + bronchitis)

Allergie: pos. huidtests voor inhalatie allergenen

Allergie: klinische manifestaties (o.a. hooikoorts, geneesmiddelenallergie, erythema nodosum). Ook 'astma' (allergisch)?

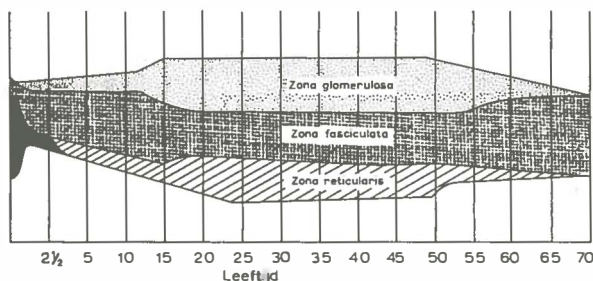
Bronchiale hyperreactiviteit

'(astmatische) Bronchitis'



### Bijnierschorsmorfologie en -functie in verband met leeftijd en geslacht

De *bijnierschorsmorfologie* toont een zeer duidelijke samenhang met de leeftijd, zoals uit de hierbij weergegeven figuur(22) volgens ROTTER (1949) moge blijken. De zogenaamde foetale zone atrophieert na de geboorte snel, zodat aanvankelijk vrijwel alleen de zona fasciculata overblijft. Hieruit ontwikkelen zich omstreeks de leeftijd van  $\frac{1}{2}$ -2 jaar de zona glomerulosa en zona reticularis. Omstreeks de puberteit ondergaan beide laatstgenoemde zones een duidelijke verbreding, die na ca. 50e jaar weer afneemt.

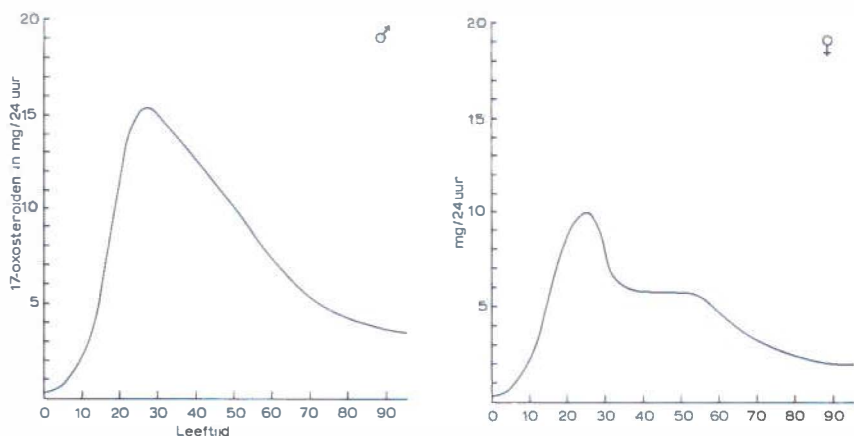


*Figuur 22* -Veranderingen in de bijnierschorsmorfologie tijdens het leven, volgens ROTTER 1949

We willen hier nog opmerken dat in de foetale bijnierschors voornamelijk dehydroepiandrosteron en in aanzienlijk geringere mate androsteendion en cortisol worden geproduceerd, in een onderlinge verhouding van ca. 15-1-1,5 (in vitro proeven, zie BLOCH & BENIRSCHKE 1962). Na de geboorte neemt de produktie van androgenen snel af en die van cortisol toe (zie Leading Article Lancet 1962, 2, 542). Voor een overzicht over de plaats van produktie van de voornaamste bijnierschors hormonen in het postnatale leven verwijzen we naar pagina 22. Aan de wisselingen in de produktie van corticosteroiden en androgenen in de loop van het leven willen we in het volgende nader aandacht besteden.

### *Bijnierschorsfunctie in verband met leeftijd en geslacht*

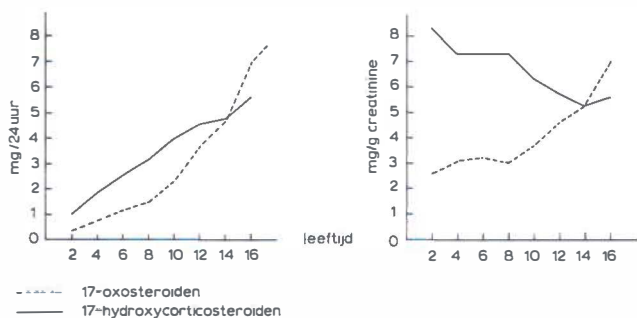
Heel duidelijk is voor beide geslachten de samenhang tussen de leeftijd en de uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden. Deze neemt sterk toe na ca. het 10e jaar tot een maximum omstreeks 20-30 jaar, waarna weer een vrij sterke daling optreedt. Fraai komt dit verband tot uiting in de hierbij weergegeven figuur (23) volgens HAMBURGER (1948).



*Figuur 23 - Uitscheiding van 17-oxosteroiden in verband met leeftijd en geslacht, volgens HAMBURGER (1948)*

Tot vrijwel gelijke resultaten kwamen o.a. KENIGSBERG c.s. (1949), PINCUS c.s. (1955), BORTH c.s. (1957) en PROUTH & SNAITH (1958). Meer gedetailleerde gegevens over de 17-oxosteroiduitscheiding op jonge leeftijd kunnen we vinden bij LIZE (1961). Uit de, op zijn gegevens gebaseerde, figuur 24 blijkt dat omstreeks het 8e en 14e jaar een versnelling van de toename van de 17-oxosteroiduitscheiding optreedt, ook indien de uitscheidingswaarden op de creatinine uitscheiding worden betrokken teneinde de invloed van de toename van het lichaamsgewicht te compenseren.

Dat de duidelijke afname van de uitscheiding op oudere leeftijd niet in gelijke mate voor alle afzonderlijke 17-oxosteroiden verloopt blijkt o.a. uit de gegevens van PINCUS c.s. (1955). Voor beide geslachten was namelijk de afname van de uitscheiding voor het androsteron en



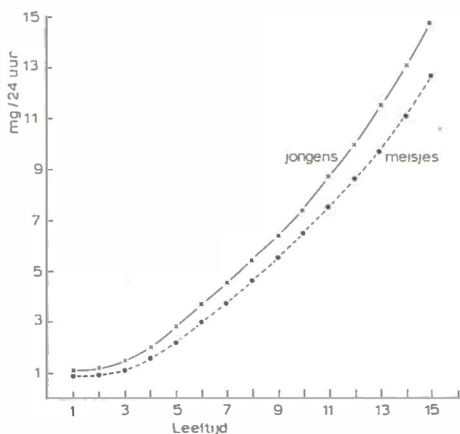
*Figuur 24 - Uitscheiding van 17-oxosteroiden en 17-hydroxy corticosteroiden op jonge leeftijd, volgens LIZE (1961)*

etiocholanolon zeer markant, doch voor het 11-oxyandrosteron en 11-oxyetiocholanolon slechts gering. Ook KAPPAS (1955) vond geen duidelijk leeftijdseffect op de uitscheiding van  $C_{19}$ -11-oxysteroiden, wel op die van de  $C_{19}$ -11-desoxy's. Tot een dergelijke conclusie kwamen ook BROOKSBANK & SALOKANGAS (1959). Wel was de excretie van 11-oxy-17-oxo(=keto)steroiden bij jonge vrouwen wat hoger dan bij oudere, doch tussen jonge en oude mannen bestond geen verschil.

Zoals bekend vormt de 17-oxo(=keto)steroid-uitscheiding voornamelijk een maat voor de androgene hormonen en slechts voor een zeer gering deel voor de corticosteroiden. Het begrip 'adrenopauze' werd dan ook door ALBRIGHT (1947) met name voor de androgene functie van de bijnierschors gebruikt.

Over de geslachtsverschillen in uitscheiding van 17-oxosteroiden zijn de meningen nog verdeeld. Wel vonden Borth c.s. bij vrouwen een ca. 30% lagere uitscheiding, ook indien rekening werd gehouden met het verschil in lichaamsgewicht. Volgens anderen, o.a. BOWNES c.s. (1958) en DE MOOR c.s. (1963) zou de uitscheiding per kg lichaamsgewicht echter ongeveer gelijk zijn. Indien we verder nog rekening houden met de produktie van androgenen door de testis bij de man, dan lijkt het verschil in androgenenproduktie van de bijnierschors tussen mannen en vrouwen zeker niet groot. Voor de volledigheid willen we hier nog aanstippen dat het androgene effect van het door de testis geproduceerde testosteron aanzienlijk groter is dan van de bijnierschorsandrogenen (zie boven). Het totale androgene effect is dus bij de man op geslachtsrijpe leeftijd zeker groter dan bij de vrouw.

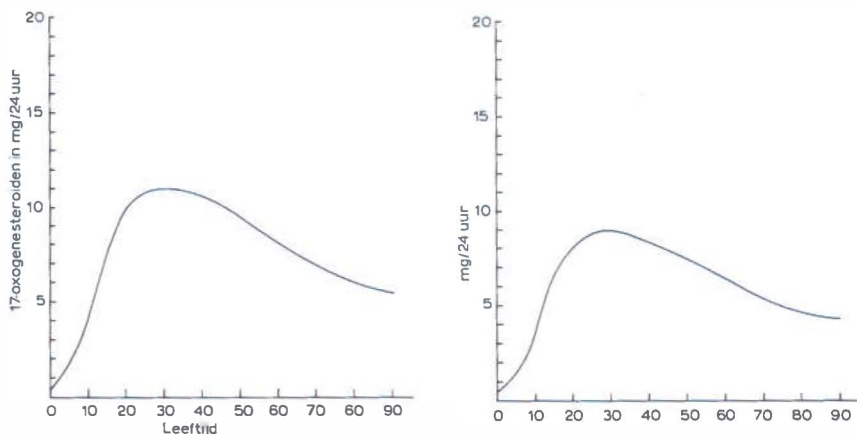
Dat het verschil in 17-oxosteroid-uitscheiding tussen jongens en



*Figuur 25* - Uitscheiding van 17-oxosteroiden tijdens de jeugd bij jongens en meisjes naar MILLS 1964

meisjes voor de puberteit slechts gering is blijkt uit de hierbij weergegeven figuur naar MILLS (1964).

Ook de uitscheiding van 17-oxo(=keto)gene steroiden, bepaald volgens de methode van Norymberski c.s. toont een leeftijdsafhankelijkheid, die sterk overeenkomt met die van de 17-oxo(=keto)steroiden. Duidelijk blijkt dit uit de fraaie studie van BORTH c.s. (1957) waarvan we hier de uitkomsten grafisch reproduceren (figuur 26).



Figuur 26 - Uitscheiding van 17-oxogene steroiden in verband met leeftijd en geslacht naar BORTH c.s. (1957)

De iets hogere uitscheiding bij de man kan volgens Borth c.s. geheel verklaard worden door het verschil in lengte en gewicht tussen mannen en vrouwen. Beide geslachten tonen hier dus hetzelfde beeld met een stijging in de jeugd en een daling op oudere leeftijd. De stijging in de jeugd blijft ook aanwezig wanneer we de uitscheiding omrekenen per kg lichaamsgewicht. Wel is de toename dan uiteraard veel minder sterk en bedraagt van 5-20 jaar ca. 50%. Ook de afname op oudere leeftijd, die weliswaar minder sterk is dan die van de 17-oxo(=keto)steroiden, is groter dan uit de algemene afname van de levensfuncties, bijv. gemeten aan de creatinine-uitscheiding, te verwachten is. De gegevens van Borth c.s. werden geheel bevestigd door die van JØRGENSEN (1957).

Welliswaar gaven NORZYMBERSKI c.s. (1953) zelf aan geen duidelijke afhankelijkheid van de leeftijd te hebben gevonden, doch hun feitenmateriaal was slechts beperkt en zeker niet doelgericht.

Tot andere resultaten kwam WALSER (1959), die de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden bepaalde met de reactie van Porter & Silber bij een groot aantal personen boven 10 jaar. Hierbij bleek noch voor

de mannen noch voor de vrouwen een leeftijdsinvloed aantoonbaar, althans tot en met de groep van 70-79 jaar. Hierboven nam de uitscheiding geleidelijk af. De door LIZE (1961) met dezelfde methode verkregen resultaten bij kinderen zijn weergegeven in figuur 24. Opvallend daarbij is de relatieve afname wanneer de resultaten werden berekend per mg creatinine, een tendens tegenovergesteld aan die welke bij de 17-oxosteroid-uitscheiding werd waargenomen.

MONCLOA c.s. (1963) vonden daarentegen wel enige afname van de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden op oudere leeftijd. De uitscheiding van personen in de leeftijdsgroep van 60-83 jaar was ongeveer 25% lager dan die van de 20-30-jarigen. Het verschil tussen beide groepen was significant. De uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden toonde hierbij een goede correlatie met de creatinine-clearance. Met de uitscheiding van creatinine bestond daarentegen geen duidelijke correlatie.

Misschien is het feit dat de 17-oxogene steroïden bij stijging van de leeftijd duidelijker afneemt dan de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden (bepaald met de Porter & Silber-reactie) te verklaren door het verschil van de gebruikte methoden. Met de eerstgenoemde methode worden immers niet alleen meer metaboliëten van cortisol bepaald dan met de tweede, doch tevens metaboliëten van enkele andere hormonen (bijvoorbeeld pregnaantriol). Van belang in dit kader is dan ook het werk van Romanoff, Pincus en medewerkers, die in verschillende studies de leeftijdsafhankelijkheid van de uitscheiding van verschillende *afzonderlijke metaboliëten* van cortisol bepaalden. De eerste studie in deze reeks (ROMANOFF c.s. 1958) betrof de uitscheiding van (allo-)tetrahydrocortisol en tetrahydrocortison. Deze werden o.a. door middel van papierchromatografie gescheiden en met de Porter & Silber-reactie bepaald. Ook werd de identiteit van de gemeten stoffen zeer waarschijnlijk gemaakt. De gemiddelde waarde in de urine voor de 3 genoemde metaboliëten tezamen waren:

Leeftijden		Tetrahydrocortisol, allo-tetrahydrocortisol en tetrahydrocortison uitscheiding	
		in mg/24 uur	in mg/gram creatinine
jonge mannen	18-35 j.	6,5 ± 0,46	4,0 ± 0,29
oude mannen	74-87 j.	3,9 ± 0,53	3,5 ± 0,36
jonge vrouwen	22-38 j.	3,8 ± 0,28	3,0 ± 0,26
oude vrouwen	64-80 j.	3,6 ± 0,36	4,0 ± 0,49

De jonge mannen hadden dus een significant hogere uitscheiding dan de andere 3 groepen. Wanneer echter de gevonden waarden berekend

werden per gram creatinine-uitscheiding, dan verdwenen de verschillen vrijwel geheel. In een volgende publikatie (ROMANOFF c.s. 1959) werden deze bevindingen bevestigd en uitgebreid met gelijk luidende resultaten over de  $\beta$ -cortolone uitscheiding. Ook de onderlinge verhouding tussen de 4 metabolieten was voor alle 4 groepen gelijk hetgeen een verandering in de stofwisseling op oudere leeftijd onwaarschijnlijk maakt. Tenslotte werden deze gegevens nogmaals bevestigd na toediening van radioactief cortisol (ROMANOFF c.s. 1961). Tot gelijkkluidende bevindingen kwamen ook DOHAN c.s. (1962).

De *bloedspiegels* van 17-hydroxycorticosteroiden voor beide geslachten op verschillende leeftijden bleken vrijwel gelijk (ca  $13\mu$  g/100 ml), zoals reeds in 1953 door Bliss c.s. werd vermeld. Hun gegevens hadden betrekking op 120 volwassenen tussen 20 en 45 jaar, en op 29 oudere personen (64-95 jaar), waarvan 'the majority sufferd from the usual degenerative changes of old age'. De bepalingen werden verricht volgens de methode van Nelson & Samuels, het bloed werd 's morgens tussen 8 en 8.30 uur onder nuchtere omstandigheden afgenomen.

Voor de jongere leeftijdsgroepen werden deze resultaten aangevuld door KLEIN c.s. (1954), die eveneens de methode van Nelson & Samuels gebruikten. Vanaf de leeftijd van 3 weken tot 32 jaar vonden zij geen verschillen in de bloedspiegel, die voor alle leeftijden ca.  $13\mu$ /100 ml bedroeg. Alleen 14 kinderen tussen 2-5 dagen oud hadden veel lagere spiegels, namelijk gemiddeld  $0,9\mu$ g/100 ml.

De verhoudingen op oudere leeftijd werden nog eens bestudeerd door TYLER c.s. (1955), met gebruik van de methode van Eik-Nes. Ook hierbij bleken weer geen significante verschillen te bestaan tussen de onder basale omstandigheden 's morgens om 9 uur bepaalde bloedspiegels. De oudere groep bestond hier uit een aantal patiënten tussen 66-92 jaar, 'zonder acute, endocrinologische- of ontstekingsziekten'.

Met een andere methode, nl. een fluorometrische bepaling, vonden DE MOOR c.s. (1960) eveneens geen verschillen in de bloedspiegels tussen mannen en vrouwen en tussen verschillende leeftijdsgroepen, variërend van 0-14 tot boven 60 jaar.

Merkwaardigerwijs zijn we tot dusver in de literatuur geen systematische gegevens tegengekomen over de corticosteronspiegels in het bloed in samenhang met leeftijd en geslacht.

Tenslotte willen we hier de gegevens van MIGEON c.s. (1957) nog vermelden, die betrekking hebben op de bloedspiegels van dehydroepiandrosteron en androsteron. Deze bleken namelijk wel een duidelijke samenhang met de leeftijd te vertonen, met een maximum tussen 20 en 29 jaar. Na het 40e jaar trad een duidelijke afname op. Weliswaar bleken de spiegels bij vrouwen iets lager dan bij mannen, doch dit verschil was niet significant.

De *produktie* van cortisol neemt op hogere leeftijd af. ROMANOFF c.s.

(1961) vonden bij 8 mannen tussen 21 en 35 jaar een produktie van gemiddeld 23,6 mg/24 uur. Bij 8 oudere mannen, tussen 65 en 75 jaar, bedroeg deze 17,7 mg/24 uur. Berekend per gramcreatinineuitscheiding waren de produktiecijfers echter ongeveer gelijk, namelijk respectievelijk 14 en 15 mg.

VAN DER STRAETEN (1964) nam geen verschil waar tussen een groep normale jonge en een groep oudere mannen van respectievelijk 25-31 jaar en 52-61 jaar. Ook de corticosteronproduktie was voor beide groepen vrijwel gelijk.

Het berekend *verdelingsvolume* ('apparent distribution volume') en de biologische *halfwaardetijd* waren voor beide groepen van Van der Straeten gelijk. Uit de gegevens van TYLER c.s. (1955) en WEST c.s. (1961) is echter af te leiden dat op hogere leeftijd zowel het verdelingsvolume afneemt als de halfwaardetijd toeneemt. Dit kan dus de discrepantie tussen enerzijds de tot hoge leeftijd gelijkblijvende bloedspiegel en anderzijds de afname van de produktie en uitscheiding van metabolieten verklaren.

Ook de veranderingen van de *bijnierschorsreactie op ACTH* in de loop van het leven zijn reeds vrij uitvoerig bestudeerd. De duidelijke reactie van de 17-oxosteroid-uitscheiding direct na de geboorte verdwijnt spoedig (READ c.s. 1950), waarna de reactie tot de puberteit slechts gering is. Na de puberteit treedt weer een belangrijke toename op (PRUNTY 1956) tot een maximum omstreeks het 30e jaar. Hierna neemt de reactie van de 17-oxosteroid-uitscheiding weer geleidelijk af (MILLS 1964). LIZE (1961) vond een geleidelijke toename van de 17-oxosteroid-reactie op ACTH tijdens de jeugd. De toename van de uitscheiding per gram creatinine zou echter onveranderd blijven van het 2e tot 16e jaar (de gehele onderzoeksperiode). Helaas koos hij zijn ACTH dosis (40 E ACTH-Zn tot het 2e jaar, daarboven 80 E) zo, dat volgens zijn eigen opgave een niet geheel maximale stimulering werd verkregen. We moeten dus rekening houden met de mogelijkheid dat op zeer jonge leeftijd de stimulering wel maximaal was, doch op oudere leeftijd submaximaal.

Het laatst genoemde bezwaar geldt uiteraard ook voor de gegevens van Lize over de reactie van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding. De absolute toename van de uitscheiding nam hierbij wel toe met de leeftijd, doch de toename van de uitscheiding per gram creatinine nam tot het 14e jaar sterk af. Op oudere leeftijd vond WALSER (1959) de stijging van de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden na ACTH voor alle leeftijdsgroepen gelijk. Dezelfde resultaten vermeldde Mills voor de uitscheiding van 17-oxogene steroïden. MONCLOA c.s. (1963) daarentegen vonden de toename van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding na ACTH bij hun oudere groep ca. 25% minder dan bij hun jongere proefpersonen.



Over de mate van stijging van de corticosteroidspiegel ten gevolge van ACTH-toediening op oudere leeftijd zijn de gegevens nog niet eensluidend. TYLER c.s. (1955) vonden op oudere leeftijd een sterkere stijging. WEST c.s. (1961) zagen daarentegen een vrijwel gelijke reactie, hetgeen ze interpreteerden als een verminderde reactie van de bijnierschors daar de halfwaardetijd van cortisol op oudere leeftijd toeneemt.

Tenslotte willen we hier nog vermelden dat REECE c.s. (1957) na operaties een vrijwel gelijke toename van de 17-oxogene steroïden in de urine vonden bij personen beneden en boven 50 jaar.

*Samenvattend* blijkt dat de beoordeling van de veranderingen van de bijnierschorsfunctie in de loop van het leven op grond van de uitscheiding van hormoonmetabolieten in de urine sterk wordt bemoeilijkt doordat deze uitscheiding mede wordt beïnvloed door andere veranderingen in het lichaam (groei, stofwisseling).

De bloedspiegels van corticosteroiden blijven in de loop van het leven vrijwel onveranderd. De produktie blijft waarschijnlijk vanaf jong volwassenleeftijd tot ca. 60 jaar vrijwel gelijk. Op jongere leeftijd treden veranderingen op in samenhang met de groei. Op oudere leeftijd, zeker boven 60 à 70 jaar, lijkt een afname van de produktie (en uitscheiding van metabolieten) samen te gaan met kwantitatieve veranderingen in het metabolisme van de hormonen. Op welk niveau deze veranderingen plaats hebben (weefsels-lever-nieren?) is nog onduidelijk. De reactie op ACTH en stress hangt eveneens met bovengenoemde veranderingen samen. Er lijken evenwel geen argumenten aanwezig om zeker tot ca. 70 jaar een in belangrijke mate tekortschieten hiervan te veronderstellen.

De androgene functie (van bijnierschors samen met gonaden) toont wel een duidelijke samenhang met de leeftijd. De maximale activiteit ligt hierbij omstreeks 20-30 jaar. Hetzelfde geldt voor de reactie van de androgenen op ACTH.

Tussen mannen en vrouwen bestaan waarschijnlijk geen belangrijke verschillen, noch wat de corticosteroïde noch wat de androgene functie van de bijnierschors betreft.

#### Enkele patho-fysiologische aspecten in verband met leeftijd en geslacht

Over de veranderingen in de samenstelling van het *bindweefsel* op oudere leeftijd zijn de schaarse gegevens wat tegenstrijdig. Wel vonden SOBEL c.s. (1958) in huidbiopsieën een vrij duidelijke toename van de collageen/hexosamine ratio (chemisch bepaald) met toenemende leeftijd bij personen uit de leeftijdsgroepen van beneden 50 jaar, 50-64 jaar en boven 64 jaar. Dit wijst dus op een toename van de vezels ten koste



van de grondsubstantie. Daarentegen vond BICK (1959) bij microscopisch onderzoek weinig veranderingen bij toenemende leeftijd (wel op zeer hoge leeftijd), al toonden de elastinevezels lichte toenemende degeneratieve veranderingen. Uiteraard zijn lichte veranderingen bij microscopisch onderzoek minder goed aantoonbaar dan met chemische bepalingen. De samenstelling van het bronchus kraakbeen verandert van 30-80 jaar maar weinig, alleen wijst de afname van de galactosamine/glucosamine ratio wel op een verandering van de kraakbeentussenstof (SALTZMAN c.s. 1963). Over veranderingen tijdens de jeugd staan ons geen gegevens ter beschikking.

Samenvattend menen we toch wel dat er duidelijke aanwijzingen zijn voor geleidelijke veranderingen in het bindweefsel met een toename van de vezels in verhouding tot de tussenstof en met degeneratieve veranderingen van de elastinevezels. Deze veranderingen zijn misschien van betekenis voor de lichte afname van de huidreactie op histamine, zoals door Tuft beschreven en zijn misschien ook een factor bij de afname van de immediate type huidreacties en bij het ontstaan van mechanische veranderingen in de long op oudere leeftijd.

Het aantal *eosinophiele leucocyten* in het perifere bloed toont een duidelijke samenhang met de leeftijd, zij het dat deze samenhang voor normalen en astmatici enigszins verschillend is.

RUD (1947) vond reeds in een overzicht over de oudere literatuur een algemene tendens tot een wat hoger percentage eosinophielen (betrekking hebbend op het totaal aantal leucocyten) bij kinderen tot ca. 11 à 14 jaar. Op oudere leeftijd bleef dit percentage vrijwel constant. Een invloed van het geslacht werd over het algemeen niet gevonden. Ook de eigen gegevens van Rud wijzen niet op geslachtsverschillen. Zijn gegevens over de leeftijdsinvloed zijn niet geheel aanvaardbaar, daar hij deze bij de jongere leeftijdsgroep (gemiddelde leeftijd 28 jaar) verkreeg door een aantal normalen samen te nemen met o.a. een groep allergische patienten en patienten met vergrote tonsillen. Deze laatste bleken uit zijn andere gegevens een hoger aantal eosinophielen te hebben. Ook de oudere patienten (gemiddelde leeftijd 77 jaar) hadden wel bepaalde organische aandoeningen, terwijl ook de anamnese niet goed betrouwbaar was. Overigens zag hij vrijwel geen verschillen tussen beide leeftijdsgroepen wat het aantal eosinophielen betreft.

VEENING (1958) verrichtte een uitvoerig onderzoek naar de invloed van leeftijd en geslacht op de eosinophielen bij o.a. een groep normale personen en een groep astmapatienten. Alle bepalingen werden 's morgens om ca. 7 uur onder basale omstandigheden (nuchter, bedrust) verricht. Een invloed van het geslacht kon ook hij niet aantonen. Wel bestond er een leeftijdsinvloed. De controlepersonen toonden per leeftijdsgroep van ca. 5 jaar regelmatig lagere waarden van de groep van 0-5 jaar tot die van 16-20 jaar. De laatste groep kwam overeen

met de oudere. De astmatici hielden vanaf 0-5 jaar steeds hoge waarden tot 16-20 jaar. De oudere groep had een significant lagere waarde (zie tabel 10). Een groep astmavrije controlepersonen (gevangenen) toonde tussen 20-55 jaar geen leeftijdsinvloed.

*Tabel 10* - Invloed van leeftijd op het aantal circulerende eosinophiele granulocyten per mm<sup>3</sup> bloed, nuchter, direkt bij het ontwaken tussen 6.30 en 7.30 uur, naar VEENING 1958

Leeftijd	Patienten	Huisgenoten	Controle
0-5 jr.	1102,7 (15)	615,3 (40)	544,2 (58)
6-10 jr.	1165,9 (17)	532,5 (72)	358,8 (83)
11-15 jr.	847,9 (16)	406,7 (45)	302,8 (73)
16-20 jr.	1001,7 (10)	375,4 (13)	205,4 (27)
>20 jr.	665,9 (16)	258,2 (92)	225,2 (105)

Tussen haakjes het aantal proefpersonen.

Een dergelijk resultaat vond ook ZUIDERWEG (1962) die eveneens zijn waarnemingen om 7 uur 's morgens deed onder basale omstandigheden (zie tabel 11). De astmatici toonden in de onderzochte leeftijds-

*Tabel 11* - Aantal eosinophiele leucocyten per mm<sup>3</sup> bloed, 's morgens om 7 uur onder basale omstandigheden bij CARA(astma)patienten en controlepersonen (naar ZUIDERWEG, 1962)

	Patienten	Controlepersonen
tot 15 jaar	204	117
15-25 jaar	93	56
boven 50 jaar	82	52

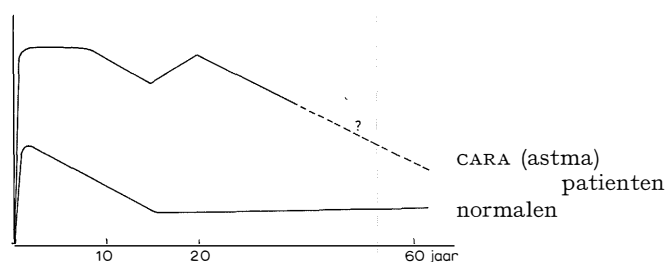
groepen dus bij het ouder worden een regelmatige daling. Bij de controlepersonen lag de jonge groep hoger dan de beide anderen, die onderling geen verschil toonden.

Tenslotte stemmen ook de waarnemingen van VOORHORST (1962) hiermee geheel overeen. Een groep gezonde gevangenen tussen 18-64 jaar toonde geen invloed van de leeftijd op het onder basale omstandigheden bepaalde aantal eosinophielen in het bloed. Bij een groep hooikoortspatienten en een groep astmapatienten met positieve huidreacties op huisstof toonde de jongste groep (0-15 jaar) een sterkere eosinophilie dan de middengroep (20-60 jaar), terwijl de, uiteraard kleine, groep boven de 60 jaar nog lagere waarden had.

De eerste dag na de geboorte is bij de neonatus het aantal eosino-

phielen in het bloed laag, om in de loop van ca. 1 week te stijgen tot een niveau van ca.  $500/\text{mm}^3$  (BURRELL 1953; MATHESON c.s. 1957). Dit ondanks het op gang komen van de eigen bijnierschorsfunctie, waarbij in de loop van ca. 3 weken de corticosteroidspiegel in het bloed stijgt tot voor volwassenen normale waarden (zie boven). Merkwaardig is het frequent voorkomen van eosinophile leucocyten in het neusslijm tijdens de eerste paar maanden post partum, ook bij kinderen zonder familie-anamnese voor allergische ziekten en zonder eigen neus-symptomen (MATHESON 1957; CRAWFORD 1960).

Samenvattend kunnen we dus zeggen dat bij gezonde personen het aantal eosinophielen in het bloed tot ca. 15 jaar geleidelijk daalt, doch daarna geen leeftijdsinvloed toont. Bij astmatici, die meestal een sterkere eosinophilie hebben blijft het aantal tot ca. 20 jaar hoog om daarna geleidelijk in de loop van het leven te dalen. In schema dus:



Een duidelijk patroon omtrent de samenhang tussen de *antilichaamproduktie* en de leeftijd, is uit de ons ter beschikking staande gegevens niet af te leiden.

De meest systematische gegevens zijn die van THOMSON & KETTEL (1929) en betreffen de vorming van natuurlijke iso-agglutinenen. Zoals uit figuur 27 blijkt is de titer tussen  $\frac{1}{2}$ -1 jaar zeer laag, stijgt daarna vrij snel om bij de leeftijdsgroep van 5-10 jaar een maximum te bereiken. Vervolgens treedt een geleidelijke daling in tot zeer lage waarden bij 90-100 jaar. Ook SCHIFF & MENDLOWICZ (1926) vonden een daling op oudere leeftijd, terwijl HALBER c.s. (1929) tussen 0-12 maand zeer lage titers vonden. In hoeverre de iso-agglutinenen titer echter als een maatstaf is te beschouwen voor het vermogen om antilichamen te produceren, is uiteraard de vraag.

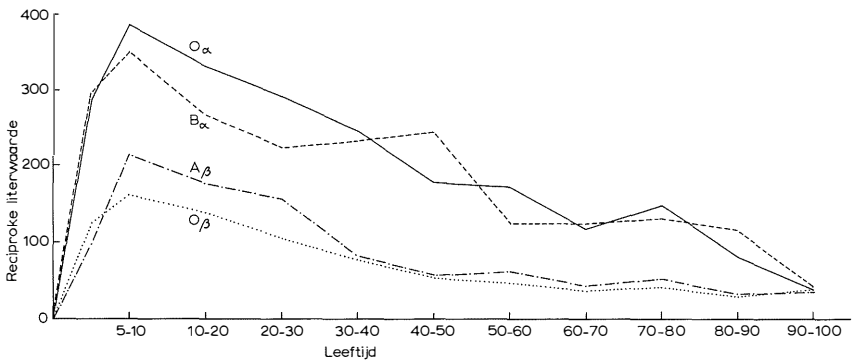
Dat de antilichaamproduktie vooral op zeer jonge leeftijd bepaalde verschillen toont met die op volwassen leeftijd, komt naar voren uit de vele hierover ter beschikking staande gegevens over de resultaten van immunisatie kort na de geboorte.

Tegen pneumococcen kon FELTON (1938) tijdens het eerste levensjaar

geen muis beschermende antilichamen opwekken. Vanaf de leeftijdsgroep van 1-9 jaar tot en met de groep van 70-79 jaar bleek de reactie echter vrijwel even sterk. Ook DAVIES (1937) en HODES (1944) zagen beneden ca. 1½ jaar geen significante antilichaamproduktie na pneumococcon-immunisatie.

Vorming van typhus-agglutinenen is daarentegen volgens HALBER c.s. (1927) tijdens het eerste levensjaar wel mogelijk, zij het minder sterk dan op de kleuterleeftijd. SMITH (1959) kon zelfs agglutininevorming waarnemen bij kinderen die 0-3 dagen na de geboorte geïmmuniseerd werden (19 S-globulinen). Anti-O-agglutinenen bleken hierbij echter niet aantoonbaar.

Ook Fink c.s. (zie FINK c.s. 1962, LO SPALLUTO c.s. 1962) zagen bij praematuren reeds de eerste maand vorming van anti-H-agglutinenen evenals van agglutinenen tegen paratyphus A en B. Dit in dezelfde orde van grootte als bij oudere kinderen en volwassenen. Anti-O-



Figuur 27 - Samenhang tussen leeftijd en iso-agglutinetiter in het bloed vlg. THOMSON & KETTEL 1929

agglutinenen ontbraken echter ook hier. De anti-H-, A- en B-agglutinenen waren weer 19 S-globulinen, die echter sneller daalden dan bij oudere kinderen en volwassenen. De overgang van 19 S- in 7 S-agglutinenen leek vooral tegen paratyphus sneller te gaan dan bij volwassenen. Een booster injectie na een half jaar gaf sterke vorming van 7 S-agglutinenen.

De vorming van diphterie-antitoxine als gevolg van immunisatie kort na de geboorte is volgens DI SANT'AGNESE (1949) minder sterk dan wanneer de immunisatie tussen 6-12 maanden plaats heeft. VAHLQUIST (1949) zag na immunisatie kort na de geboorte tijdens de eerste maand geen antilichaamproduktie. Nadien trad echter een langzame titerstijging op tot een vrijwel normaal niveau. Ook bij 2-3

maanden en 6-8 maanden oude kinderen ging de vorming van antilichamen langzamer dan bij volwassenen. BARR (1950) vond de titerstijging bij 6-8 weken oude kinderen zeker even sterk als bij kinderen boven 26 weken. OSBORN c.s. (1952) tenslotte vonden de eerste 4-10 weken post partum geen diphtherie-antitoxinevorming.

DI SANT'AGNESE vond bij neonati ook de antilichaamvorming tegen B.pertussis duidelijk gestoord, de tetanus-antitoxinevorming was echter even sterk als bij kinderen tussen 6-12 maanden. Dit laatste betrof echter een sterk antigeenpreparaat. Een goede antilichaamproduktie tegen een sterk antigeen zagen ook UHR c.s. (1962) reeds tijdens de eerste week bij praematuren, waarbij bacteriophage QX 174 als antigeen werd gebruikt. De aanvankelijk ontstane 19 S-antilichamen waren reeds na 7 weken grotendeels door 7 S-antilichamen vervangen.

De antilichaamvorming tegen poliomyelitisvirus bleek het eerste levensjaar minder sterk dan tussen 1 en 5 jaar (BARRETT c.s. 1958), al trad ook bij de groep onder 4 maanden een, zij het minder sterke, reactie op. Het is uiteraard de vraag in hoeverre het bovengenoemde relevant is voor ons probleem.

Over de reaginevorming staan geen gerichte experimentele gegevens voor de jongere leeftijden ter beschikking. Uit de op bladzijde 97 e.v. vermelde gegevens blijkt dat positieve huidreacties, met name voor huisstof en huidschilfers, de eerste 6-7 levensjaren een sterke stijging vertonen. Ook de huidreacties tegen graspollen nemen de eerste 7 jaren reeds toe (GROSFELD c.s. 1963), al blijkt dit langzamer te gaan dan bij huisstof (ook ZUIDERWEG 1962). De gegevens over de ontwikkeling van ragweed-overgevoeligheid bij immigranten, in vergelijking met in Amerika geboren, bleken tegenstrijdig.

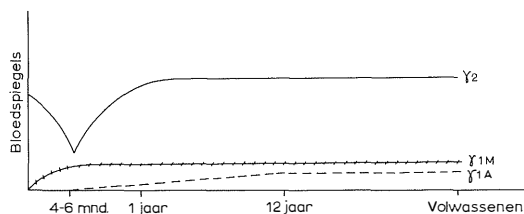
Tussen 19 en 50 jaar vonden KAILIN c.s. (1947) geen correlatie tussen leeftijd en ontwikkeling van huidreacties ten gevolge van kunstmatige ascaris-sensibilisatie. Een oorspronkelijk beschreven invloed van het geslacht (KAILIN c.s. 1947a en b) kon later niet worden bevestigd (KAILIN c.s. 1950).

Delayed type overgevoeligheid voor 2-4 dinitro fluorobenzeen bleek bij kinderen tussen 2-12 maanden oud regelmatig opgewekt te kunnen worden. Jongere kinderen en praematuren bleken in een aantal gevallen eveneens reeds gesensibiliseerd te kunnen worden (UHR c.s. 1960).

In het dierexperiment konden zowel FREUND (1930) als BRIDGES c.s. (1959) bij konijnen, minder dan 20 dagen oud, geen antilichaamproduktie opwekken. In overeenstemming hiermee konden Bridges c.s. bij konijnen de eerste 16 dagen geen plasmacellen aantonen. Het moment van optreden van plasmacellen bleek weer samen te hangen met de sterkte van de antigene prikkel. Ook BAUMGARTNER (1934, 1937) vond bij konijnen een kwantitatief en kwalitatief verschil in antilichaamvorming bij konijnen afhankelijk van de leeftijd, met een

maximum omstreeks de geslachtsrijpe leeftijd. In dit verband willen we verder nog vermelden dat BRIDGES c.s. (1959) in lymphoidweefsel en beenmerg bij neonati geen plasmacellen aantreffen. Na 1-6 maanden bleken deze wel aantoonbaar.

De ontwikkeling van de  $\gamma$ -globulinespiegels in het bloed na de geboorte werd nagegaan door o.a. OBERMAN c.s. (1956). Na een aanvankelijke daling tot ca. 3 maanden (verdwijnen van moederlijke globulinen) trad een geleidelijke stijging in tot omstreeks het 3e jaar het niveau van de volwassenen werd bereikt. Anders gedragen zich de



*Figuur 28* - Samenhang tussen leeftijd en  $\gamma$ -globuline in het bloed

$\gamma_{1M}$  en  $\gamma_{1A}$  globulinen. De eerste stijgen direct na de geboorte snel tot  $\pm$  op 1-jarige leeftijd het niveau van volwassenen wordt bereikt, gevolgd door een passagère daling omstreeks het 3e jaar. De  $\gamma_{1A}$  globulinen traden ca. 1 maand na de geboorte op om geleidelijk te stijgen tot ze na ca. 9 jaar het volwassenenniveau benaderen (WEST c.s. 1962). Dat HIRTZIG (1957) vanaf het eerste jaar constante  $\gamma_{1M}$  en  $\gamma_{1A}$  spiegels vond, berust waarschijnlijk op zijn techniek, die niet kwantitatief was zoals bij West c.s.

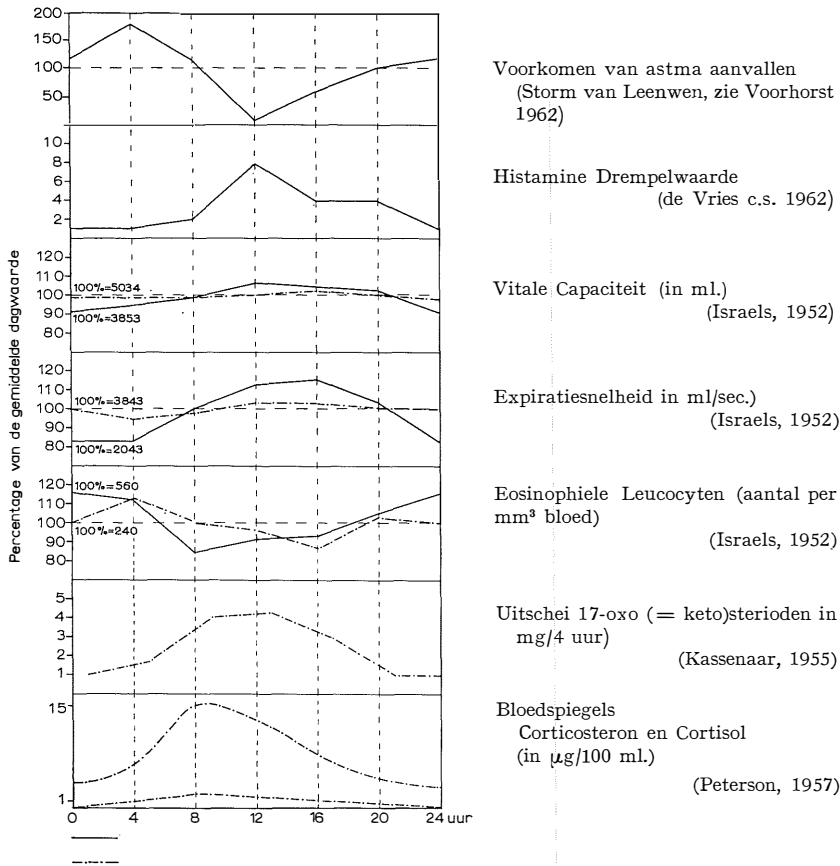
#### Samenvatting antilichaamproductie

Hoewel antilichaamproductie reeds kort na de geboorte mogelijk is, bestaan er toch aanvankelijk kwantitatieve en kwalitatieve verschillen met die op volwassen leeftijd. De kwantitatieve verschillen hangen samen met de sterkte van de antigene prikkel (di Sant' Agnese, Uhr) en mogelijk ook met de aard van het antigeen (typhus O). In hoeverre hierbij ook de aard van het te vormen antilichaam een rol speelt ( $\gamma_2$ - $\gamma_{1M}$ - $\gamma_{1A}$ ) is nog niet na te gaan. Wat de kwalitatieve verschillen betreft, daar blijkt o.a. uit de snellere overgang van 19 S- in 7 S-globulinen. Wanneer de toestand als bij volwassenen bereikt wordt, is niet met zekerheid te zeggen, mogelijk is dit met 1 à 2 jaar het geval, doch zeker niet binnen  $\frac{1}{2}$  jaar. Of hierna nog bepaalde verschillen optreden, met name wat de reaginevorming betreft, is uit de huidige gegevens niet af te leiden, doch lijkt niet uitgesloten (zie o.a. de

$\gamma_{1A}$ spiegel in het bloed, de fractie waarin waarschijnlijk de reaginen aanwezig zijn, en een deel van de iso-agglutinenen).

CARA (ASTMA) IN VERBAND MET MOMENT VAN DE DAG

a. *Invloed van het moment van de dag op de CARA (astma).* Vele astma-patienten hebben een toename van hun klachten tijdens de nacht. Storm v. Leeuwen (zie VOORHORST 1962) vond reeds in een onderzoek dat betrekking had op 2400 astma-aanvallen dat de meeste aanvallen 's nachts optreden tussen 0 en 8 uur, daarentegen veel minder overdag, met een minimum omstreeks 12 uur (zie figuur 29).



Figuur 29 - Veranderingen in de loop van de dag

Ook WYSS & WILBRANDT (1945) en ISRAELS (1952) vonden een grotere frequentie van de benauwdheidsklachten 's nachts. Israels vulde zijn anamnestiche gegevens aan met een onderzoek naar de verandering van de longfunctie in de loop van de dag bij een aantal astmapatienten en een aantal normale controlepersonen. Hierbij bleek dat de vitale capaciteit en vooral 1-sec. waarde bij de astmatici 's nachts om 0 en 4 uur duidelijk slechter waren dan overdag. Bij de controlepersonen was een dergelijk effect vrijwel niet aanwezig, alleen was de seconde-waarde 's nachts iets lager. Ook de drempelwaarde voor histamine-inhalatie (TIFFENEAU 1957) toont een overeenkomstig patroon. DE VRIES c.s. (1962) zagen duidelijk lagere waarden om 0 en 4 uur, hetgeen wijst op een toename van de hyperreactiviteit bij astmapatienten gedurende de nacht. Dat het hier een van de longfunctieveranderingen onafhankelijk verschijnsel betreft werd hierbij tevens waarschijnlijk gemaakt.

b. Ook de *bijnierschorsfunctie* toont een duidelijk 24-uur-patroon. De grootste activiteit treedt meestal tussen 4 en 8 uur 's morgens op, gevolgd door een geleidelijke daling tot een minimum omstreeks 20-24 uur (zie figuur 29).

Zo vertoont de *17-oxo(=keto)steroid*-uitscheiding een minimum gedurende de nacht, zoals reeds in 1943 door Pincus werd beschreven, en later o.a. door ISRAELS (1952) werd bevestigd. Dit patroon geldt eveneens voor de *17-hydroxycorticosteroid*-uitscheiding. Zowel DOE c.s. (1956, 1960) MIGEON c.s. (1956) als PERKOFF c.s. (1959) vonden die uitscheiding het minst tussen 0 en 4 uur, het grootst omstreeks 8-12 uur.

Nog sprekender is het beeld van de *17-hydroxycorticosteroidspiegels in het bloed*. BLISS c.s. (1953), DOE c.s. (1956, 1960) MIGEON c.s. (1956), PETERSON (1957), WARD (1958) en PEKKARINEN (1959) beschreven allen hetzelfde beeld. Dit houdt een duidelijk maximum in omstreeks 8 uur, waarna een geleidelijke daling intreedt tot ca. 20 en 24 uur waarbij slechts zeer lage waarden aanwezig zijn. 's Morgens omstreeks 2 à 4 uur is weer een duidelijke stijging aantoonbaar.

PETERSON (1957) vond hetzelfde patroon voor de *corticosteronspiegel* in het bloed.

Het bovengenoemde uitscheidingspatroon van de metabolieten loopt in het algemeen (uiteraard) enkele uren achter de bloedspiegel aan (DOE c.s. 1956, 1960; MIGEON c.s. 1956).

Opgemerkt dient nog te worden dat het dagpatroon wel individuele verschillen vertoont (o.a. DOE c.s. 1956). Toch is het voor eenzelfde persoon onder dezelfde omstandigheden meest vrij constant (EIKNES & CLARK 1958).

Bij het *tot stand komen* van het beschreven dagpatroon speelt het centraal zenuwstelsel een belangrijke rol. Bij ernstige hersenbeschadi-



ging met bewusteloosheid bleek het dagritme geheel afwezig (EIK-NES & CLARK, 1958). Verandering van de leefwijze met werkzaamheden en maaltijden 's nachts en slapen overdag van 8-16 uur (in een donker vertrek) gaf na enige dagen een omkering van het dagpatroon: het maximum verplaatste van 8 naar 16 uur. Lichamelijke activiteit als zodanig is echter niet de oorzaak van het ochtendmaximum: de stijging begint reeds tijdens de slaap, terwijl ook bij volledige bedrust het normale patroon optreedt (EIK-NES & CLARK, 1958). Ook blinde personen tonen een normaal dagpatroon (MIGEON c.s. 1956).

c. *Andere hormonale veranderingen.* Hierover zijn aanzienlijk minder gegevens bekend.

De bloedspiegels van androsteron en dehydroepiandrosteron tonen ook een dagritme met een maximum om 8 uur 's morgens, doch de verschillen zijn hier minder uitgesproken dan bij de corticosteroiden (MIGEON c.s. 1957).

Het Protein-Bound-Iodine toont volgens SCHATZ & VOLPÉ (1959) geen dagchommeling.

d. Van de vele *physiologische veranderingen*, die een duidelijk dag-nachtverschil vertonen willen we hier slechts enkele aanstippen.

De uitscheiding van *water*, *Na*, *K* en *Cl* neemt tijdens de nacht af, hetgeen o.a. werd beschreven door GERRITZEN (1940), BORST & DE VRIES (1950), KASSENAAR (1955) en DOE c.s. (1956, 1960). De Na-uitscheiding toont een minder duidelijke parallel met de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding dan die van het K (Doe). Indien we de bijnierschorsverandering hierbij primair veronderstellen, zou een tegengesteld patroon tussen de Na- en K-uitscheiding te verwachten zijn. Misschien is hierbij van betekenis dat volgens LAIDLAW c.s. (1955) cortisoltoediening in een hoeveelheid van minder dan 5 mg/uur een Na-excretie geeft, boven 5 mg/uur daarentegen de verwachte retentie.

Dat de bijnierschors bij de dagvariatie in de electrolytuitscheiding van betekenis is, maar dat ook andere invloeden aanwezig moeten zijn, blijkt o.a. uit de gegevens van DOE c.s. (1960).

De *eosinophiele leucocyten* in het bloed tonen een daling in de ochtend-uren om in de loop van de dag weer te stijgen tot maximale waarden, 's nachts omstreeks 0-4 uur. Dit werd o.a. beschreven door RUD (1947), ISRAELS (1952), DOE c.s. (1956). Dit dagpatroon was niet aanwezig bij patienten met een ernstige bijnierschorsinsufficiëntie (FLINK & HALBERG 1952), zodat gezien het duidelijk tegengesteld beloop met de bijnierschors hormoonspiegel en de bekende invloed van bijnierschors-hormonen een samenhang met de bijnierschorsfunctie wel zeer waarschijnlijk is.

*Conclusie:* de hierboven beschreven en in figuur 29 samengevatte veranderingen tonen een vrij sprekend patroon met 's nachts een verminderde bijnierschorsactiviteit, een toename van de astmatische klachten, een verslechtering van het longfunctiepatroon en een toename van de eosinophile leucocyten in het bloed. Het leggen van een verband tussen deze verschijnselen ligt dus voor de hand (o.a. ISRAELS 1952). Inderdaad vond Israels de longfunctieverandering bij de astmatici 's nachts veel minder sterk indien 's avonds tevoren om 20 uur een ACTH-injectie was gegeven, waardoor het minimum van de 17-oxosteroid-uitscheiding verdwenen en de stijging van de eosinofielen in het bloed achterwege bleef. Een zekere achteruitgang, met name van de 1-seconde-waarde bleef wel aanwezig. Mogelijk spelen ook andere invloeden een rol, met name een verschuiving in het sympaticus-parasympatieve evenwicht kan hierbij zijn invloed doen gelden (afname van de uitscheiding van adrenaline en nor-adrenaline gedurende de nacht, zie KÄRKI, 1956; lager bloed adrenalinegehalte 's nachts, zie LEHMANN & MICHAELIS, 1943).

#### CARA(ASTMA) IN VERBAND MET DE MENSTRUELE CYCLUS

##### *a. Veranderingen in het klinische beeld van het astma*

Vele astmatische vrouwen tonen een praemenstruele toename van hun klachten (o.a. CHIRAY, 1940; WALDBOTT & BAILEY, 1942; ZIZINE, 1949). ISRAELS (1952) vond dit verschijnsel bij ongeveer de helft van de voor zijn onderzoek in aanmerking komende vrouwen. In dit verband zijn mogelijk ook de gegevens van HENDERSON (1956) van betekenis, waaruit blijkt dat bij normale vrouwen het neusslijm dezelfde cyclische veranderingen vertoont als het cervixslijm.

We willen hier niet nader ingaan op de theorie dat een allergische reactie op bepaalde endogene hormonen of hun metaboliëten de oorzaak hiervan is (o.a. ZONDEK 1945). Wel is het de bedoeling ook hier na te gaan in hoeverre uit de gegevens over de veranderingen in het hormonale evenwicht en uit de gegevens over bepaalde fysiologische veranderingen, die tijdens de menstruatiecycclus optreden, een conclusie is te trekken over de mogelijke rol die de bijnierschors hierbij speelt.

##### *b. Veranderingen van de bijnierschorsfunctie*

De uitscheiding van bijnierschorshormonen, met de *biologische methode* bepaald, toonde bij 2 vrouwen geen cyclische veranderingen (VENNING & KAZMIN, 1946).

Over de uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden zijn de gegevens

tegenstrijdig. Terwijl o.a. VENNING & KAZMIN (1946), KOETS (1949), ENGSTROM & MUNSON (1951), DAVIS & PLOTZ (1956) en BORTH c.s. (1957) geen cyclische veranderingen vonden, zagen PATTERSON c.s. (1942), FURUHJELM (1948) en VAN GULIK & HÜLSMAN (1948) enige toename omstreeks de ovulatie en vermeldden laatstgenoemde auteurs en PÜCK c.s. (1952) in de tweede helft van de cyclus een iets hogere uitscheiding dan in de eerste helft. HUIS IN 'T VELD (1960) zag bij 2 vrouwen die adrenalectomie hadden ondergaan, geen cyclische veranderingen. Hetzelfde vonden KAPPAS c.s. (1955) wat betreft de uitscheiding van 11-oxy- en 11-desoxy-17-oxosteroiden.

Zowel STAUDINGER & SCHMEISSER (1950) als ZANDER (1953) en STAEMLER (1953) zagen een toename van de uitscheiding van reducerende steroiden praemenstrueel. De verschillen waren echter niet groot (bij Zander wel significant) en de methode is vrij specifiek (zie boven).

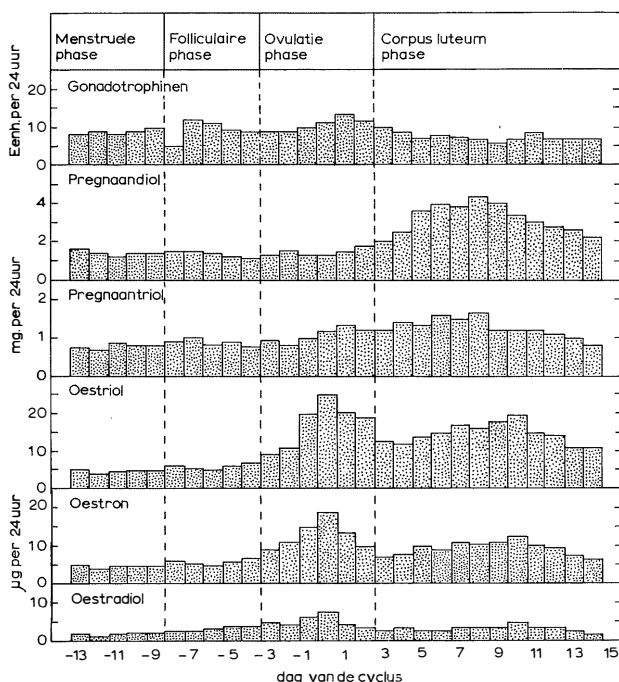
MAENGWIJN-DAVIES & WEINER (1955) vonden de gemiddelde waarde van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding bij 6 vrouwen in de 2e en 3e week van de menstruele cyclus hoger dan tijdens de 1e en 2e week. MANNHERZ c.s. (1955) daarentegen vermeldten in de 1e week van de cyclus een hogere uitscheiding.

De huidige gegevens, die alleen berusten op de uitscheiding van verschillende metabolieten in de urine, laten geen conclusie toe over het bestaan van cyclische veranderingen in de bijnierschorsfunctie bij de vrouw. Mogelijk zouden gegevens over de spiegels in het bloed een ander beeld geven, daar immers tijdens de menstruele cyclus duidelijke veranderingen bij andere hormonen plaatsvinden, die van invloed kunnen zijn op het metabolisme van de bijnierschorshormonen.

### *c. Andere hormonale veranderingen*

De uitscheiding van oestrogene hormonen in de urine stijgt tijdens de eerste fase van de menstruele cyclus om tijdens de ovulatie een duidelijke piek te vertonen. Hierna treedt wel een daling in, doch de uitscheiding blijft in de tweede fase hoger dan in de eerste. Praemenstrueel treedt enige daling in (o.a. BROWN 1959, 1960; LORAIN & BELL 1963).

De uitscheiding van *pregnaandiol* in de urine (voornaamste metaboliet van progesteron) neemt vanaf de ovulatie geleidelijk toe tot een maximum omstreeks de menstruatie (BROWN 1959; LORAIN & BELL 1963) met mogelijk een lichte afname praemenstrueel (BROWN 1959). Ook de bloedspiegel van progesteron is in de tweede helft van de menstruatie hoger dan voor de ovulatie en toont waarschijnlijk praemenstrueel een daling (zie o.a. PEARLMAN, 1960).



Figuur 30 - Hormoonuitscheiding tijdens de normale menstruele cyclus (naar Loraine & Bell, 1963)

#### d. Veranderingen in physiologie en pathologie

Het *bindweefsel* toont waarschijnlijk wel enige verandering tijdens de menstruele cyclus. Volgens SEEBERG (1950) verdwijnt intracutaan ingespoten fysiologisch zout tijdens de praemenstruele periode en de eerste paar dagen van de menstruatie sneller dan op andere momenten van de cyclus.

Een dergelijk resultaat kreeg ook PLOMAN (1953): een intracutaan ingespoten fluorescerende kleurstof (uranine) verdween de eerste dagen van de menstruatie sneller dan op de 8e dag van de cyclus. De verspreiding van intracutaan ingespoten haemoglobine was op beide tijdstippen gelijk.

De *basophiele leucocyten* in het bloed vertonen volgens POTUZHEK c.s. (1959) geen cyclische veranderingen.

Voor al in de oudere literatuur zijn vrij veel tegenstrijdige gegevens te vinden over het gedrag van de *eosinophiele leucocyten* in het bloed tijdens de menstruele cyclus. Met name de gegevens over een eosinophilie tijdens de menstruatie werden later niet bevestigd (zie RUD 1947).

Meer recente publikaties vermelden veelal een kortdurende, duidelijke daling omstreeks de ovulatie (DAVIS & HULIT, 1949; ARTNER, 1954; BÖWING & LEHR 1956; PATHAK & KAHALI 1957; VLYSSIDES & KASTRI-SIUS 1957; PEPPER & LINDSAY 1959). Dezelfde auteurs vonden over het algemeen in de eerste helft van de cyclus wat hogere waarden dan na de ovulatie. Tijdens de menstruatie zelf vond RUD (1947) geen duidelijke verandering.

Hoe deze gegevens geïnterpreteerd moeten worden is voorlopig nog niet duidelijk, met name niet wat de rol van de oestrogenen en progesteron (Vlyssides & Kastriusius) hierbij betreft. Een conclusie over de bijnierschorsfunctie is hieruit echter niet te trekken, zeker niet over een mogelijk verband met de prae-menstruele benauwdheid.

#### CARA (ASTMA) IN VERBAND MET DE GRAVIDITEIT

##### *a. Veranderingen in het klinische beeld van het astma*

Veelal blijkt de graviditeit een belangrijke invloed op het astma te hebben, ten gunste of ten ongunste. Een overzicht over enkele literatuurgegevens hieromtrent is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 - Invloed van de graviditeit op het astma

Auteurs	Ver-betering	Geen invloed	Ver-ergering	Onbekend	Opmerkingen
SHAW 1939 ZIZINE 1949	± 50% 28%	6%	41%		25% begon tijdens gravi-diteit
ISRAELS 1952 JENSEN 1953	29% 39%	13% 19%	4% 42%	55%	astma en rhinitis va-somotorica

Uit een onlangs gehouden enquête (ORIE 1964, persoonlijke medede-ling) kwam naar voren dat bij 133 zwangerschappen in 86 gevallen een verdwijnen of verbetering van de klachten optrad. Enige samenhang met het geslacht van het kind leek hierbij aanwezig. Een verbetering trad namelijk wat vaker op wanneer het een meisje betrof (45 van de 60) dan wanneer het een jongen betrof (41 van de 73). Een verslechtering daarentegen trad op in 6, respectievelijk 20 gevallen.

O.a. ROSE c.s. (1950) en QUERIDO (1951) wezen reeds op het mogelijk verband tussen een toegenomen bijnierschorsactiviteit tijdens de graviditeit en een verbetering van het astma.

### *b. Veranderingen van de bijnierschorsfunctie*

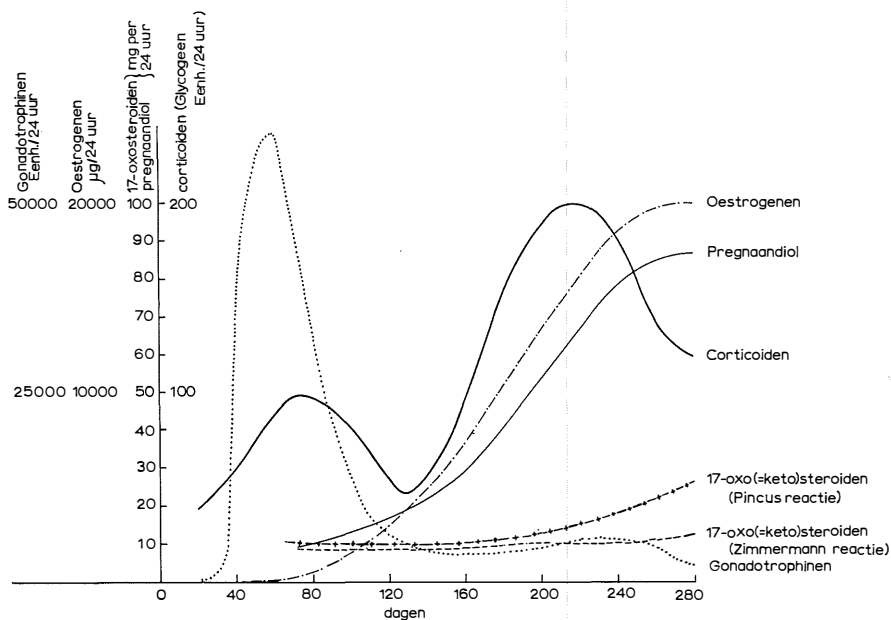
De uitscheiding van *biologisch actieve corticoiden* in de urine neemt tijdens de graviditeit toe: VENNING c.s. (1946) met de lever glycogeen-methode, COPE c.s. (1951) met de eosinophielentest volgens Speirs & Meyer. Ook VERSCHOOF (1957) vond met de laatstgenoemde test hogere waarden bij een gravida dan bij een controlepersoon (zijn getallen waren echter in beide gevallen bijzonder hoog). De toename begon volgens Venning reeds in het eerste trimester, om na een daling in het midden der graviditeit in het laatste trimester tot nog hogere waarden te stijgen.

De uitscheiding van *17-oxo(keto)steroiden* toont een wat minder duidelijk beeld. Terwijl NUYENS (1951), CADERAS c.s. (1951) en WÜTERLE (1954) geen verandering vonden, vermelden VENNING (1946), ESCAMILLA (1949), HEGNAUER (1952), HUIS IN 'T VELD (1954), BIRKE c.s. (1958), MARTIN & MILLS (1958) en COPE & BLACK (1959) een lichte toename tot omstreeks een verdubbeling van de uitscheiding. Deze toename begon bij Huis in 't Veld reeds in het eerste trimester, om evenals de corticosteroid-uitscheiding bij Venning een tijdelijke afname omstreeks het midden der graviditeit, tegen het eind weer een vrij duidelijke stijging te vertonen. Venning, Hegnauer en Martin & Mills zagen de stijging alleen tegen het eind van de graviditeit. De niet verhoogde waarden van Wüterle betroffen alleen het begin. Mogelijk speelt bij de toename, zeker in de tweede helft van de graviditeit ook de uitscheiding van 20-keto metabolieten van progesteron een rol, daar deze de Zimmermann-reactie beïnvloeden. Venning c.s. vonden dan ook met de Pincus-reactie, die alleen gevoelig voor de 17-oxosteroiden is, geen stijging van de uitscheiding.

Terwijl dus de totale 17-oxosteroid-uitscheiding geen eenduidige aanwijzing voor een veranderde bijnierschorsfunctie oplevert, blijkt uit de differentiatie onder andere een verschuiving in de richting van die fracties, welke voornamelijk uit metabolieten van de corticosteroiden bestaan. Immers Nuyens, Huis in 't Veld en Birke c.s. vonden tijdens de graviditeit een afname van die fracties die het androsteron en etiocholanolon bevatten; daarentegen waren de fracties waarin dehydroepiandrosteron en de 11-oxy-17-oxosteroiden zich bevinden bij Huis in 't Veld verhoogd.

De uitscheiding van *17-oxo(=keto)gene steroiden* en van *17-hydroxycorticosteroiden* wordt meestal als vrijwel onveranderd of licht toegenomen opgegeven: NORIMBERSKI & STUBBS (1956), APPLEBY & NORIMBERSKI (1957), MARTIN & MILLS (1958), COPE & BLACK (1959). Het blijkt echter dat in al deze publikaties toch in de loop van de graviditeit een toename van ca. 40% werd gevonden, zodat we deze lichte stijging waarschijnlijk wel als reëel kunnen beschouwen.

De *plasmaspiegels* van niet geconjugeerd 17-hydroxycorticosteroiden neemt in de loop van de graviditeit met circa 100-200% toe: GEMZELL (1953), BAYLISS c.s. (1955), ROBINSON c.s. (1955), COHEN c.s. (1958), LITTLE c.s. (1958), CHRISTY c.s. (1959). Dat het hierbij inderdaad een verhoging van de cortisolspiegel betreft en niet van aspecifieke chromogenen werd waarschijnlijk gemaakt door COHEN c.s. (1958) en JAILER c.s. (1959). Ook BRO-RASMUSSEN c.s. (1962) vonden tijdens de graviditeit een verhoogde cortisolspiegel in het bloed, bepaald met een isotoop dilutiemethode. Deze stijging was reeds de 8e week aanwezig en steeg tot de 22e week, om daarna een lichte tendens tot afname te vertonen. Na de 30e week trad opnieuw een stijging in tot een maximum omstreeks de 36e week (vergelijk de uitscheiding van biologisch actieve corticosteroiden, zoals beschreven door Venning c.s.). Anderzijds blijkt uit het werk van o.a. TALIAFERRO c.s. (1956), SLAUNWHITE & SANDBERG (1959) en DOE c.s. (1960) dat het grootste deel van deze toename berust op een vermeerdering van het aan eiwit gebonden, dus biologisch niet actieve steroid. Doch Doe c.s. vonden ook het niet-eiwit gebonden gedeelte significant verhoogd (alleen in het 3e trimester en dan nog alleen licht verhoogd).



*Figuur 31* - Hormoonuitscheiding tijdens de normale graviditeit  
(naar Venning, 1948)

MIGEON c.s. (1957), COHEN c.s. (1958) en CHRISTY c.s. (1959) toonden aan dat de *verdwijning* van cortisol uit het bloed tijdens het derde trimester belangrijk vertraagd is, met ongeveer een verdubbeling van de halveringstijd. Volgens Christy c.s. verschijnen na toediening van cortisol intraveneus meer vrije 17-hydroxycorticosteroiden in de urine bij zwangere dan bij niet zwangere vrouwen. Daar er na toediening van oestrogenen dezelfde veranderingen in de bloedspiegels en verdwijningscurven van cortisol optreden (zie blz. 38), lijkt het voor de hand te liggen de tijdens de zwangerschap optredende fysiologische verhoging van de oestrogenen hierbij een belangrijke rol toe te kennen: COHEN c.s. (1958), DOE c.s. (1960), PETERSON (1960).

De *produktie* van cortisol bleek de laatste maand van de graviditeit ruim verdubbeld te zijn (COPE & BLACK 1955).

Ook het *aldosteron* wordt in versterkte mate geproduceerd (JONES c.s. 1959) en uitgescheiden (o.a. VENNING & DYRENFURTH 1956; LAIDLAW c.s. 1958).

### *c. Andere hormonale veranderingen*

De uitscheiding van *oestrogenen* begint volgens VENNING (1946) omstreeks de 60e tot 80e dag na de laatste menstruatie toe te nemen om na de 120e dag sterk te stijgen tot hoge waarden tegen de partus. SMITH c.s. (1941) en BROWN c.s. (1956) vermeldden overeenkomstige resultaten, met een daling kort voor de partus. Ook de bloedspiegels van oestrogenen neemt regelmatig toe tot omstreeks de 36e week (met name het oestradiol) om daarna enige daling te vertonen: ROY & BROWN (1959), SLAUNWHITE & SANDBERG (1959).

Het *progesteron* toont een dergelijk beeld, zowel wat de pregnaandioluitscheiding in de urine (VENNING 1946) als de bloedspiegels betreft (SHORT & ETON 1959, OERTEL c.s. 1959).

Over de *androgenen* is weinig bekend, wel lijkt de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon wat te verminderen (zie bij bijnierschors-hormonen).

Tijdens de graviditeit treedt een vergroting van de *schildklier* op (o.a. EASTMAN 1950) met een versterkte  $J^{131}$ -opname (POCHIN 1952; DOWLING c.s. 1956), een verhoogd serum P.B.I. (HEINEMANN c.s. 1948; RUSSELL 1953; DOWLING c.s. 1956) en een verhoogd thyroxine bindend globuline (DOWLING c.s. 1956). Daarentegen neemt de  $J^{131}$ -opname van de erythrocyten in vitro af (FREEDBERG c.s. 1957; ROBBINS 1959). Deze veranderingen treden reeds in het begin van de graviditeit op en komen (behalve wat de  $J^{131}$ -opname van de schildklier betreft) sterk overeen met de veranderingen na toediening van oestrogenen (o.a. ENGSTROM & MARKARDT 1954; DOWLING c.s. 1956).

Klinisch ontstaan in het algemeen geen tekenen van hyperthyroidie,



het basaal metabolisme stijgt met ca. 10-20% (zie o.a. WILLIAMS 1962). De veranderingen in de schildklierfunctie tonen dus een sterke overeenkomst met die van de bijnierschorsfunctie.

#### *d. Veranderingen in physiologie en pathologie*

De verandering in de samenstelling van het *bindweefsel* komt tot uiting in een versnelde verdwijning van intracutaan ingespoten kleurstoffen (PLOMAN 1953). De verspreiding van ingespoten stoffen in de huid lijkt bij de mens niet te veranderen, dit in tegenstelling tot de bevindingen bij dieren (zie Ploman).

Het aantal *basofiele leucocyten* in het bloed vermindert volgens POTUZHEK c.s. (1959) in de loop van de graviditeit tot ongeveer de helft. Gegevens over veranderingen van de mestcellen in het bindweefsel zijn ons niet bekend.

Tijdens de graviditeit neemt de *histaminase-activiteit* in het bloed ongeveer 1000-voudig toe (AHLMARK 1944, ANREP c.s. 1947). SWANBERG (1950) toonde aan dat dit histaminase in het moederlijk deel van de placenta wordt gevormd. Dit staat waarschijnlijk in verband met de sterke vorming van histamine in de foetale weefsels, voornamelijk de lever (zie KAHLSON c.s. 1959). Ondanks de sterk verhoogde histaminase-activiteit verandert de gevoeligheid voor histamine-toediening weinig. Dit geldt met name voor de huidreactie (WICKSELL 1959) en voor de reactie van de eosinofiele leucocyten op histamine (KULLANDER 1952). SANYAL (1961) zag tijdens de graviditeit zelfs een versterkte reactie op histamine iontophorese in de huid. Ook de stofwisseling van histamine ondergaat weinig verandering (LINDELL c.s. 1958).

Over het gedrag van de *eosinofiele leucocyten* in het bloed zijn de gegevens tegenstrijdig. Zo vermeldden o.a. FERGUSON (1951) en MASTBOOM & DE FRAITURE (1953) geen verandering. DAVIS & HULIT (1949) vonden bij hun onderzoek in de laatste 10 weken van de graviditeit lagere waarden dan post partem en bij niet-zwangere vrouwen.

Over de invloed van de zwangerschap op immediate type *allergische reacties* staan ons geen gegevens ter beschikking. De delayed type huidreactie (tuberculinereactie) verandert waarschijnlijk vrijwel niet (zie RICH, 1951).

#### CARA(ASTMA) IN VERBAND MET 'STRESS' REACTIES

Bij de reactie van het lichaam op prikkels in velerlei vorm als lichamelijke inspanning, psychische prikkels, traumata, operaties, infectieziekten, inwendige ziekten e.a. speelt zoals bekend de bijnierschors een belangrijke rol (zie o.a. SELYE 1950).

Een bespreking van de veranderingen van de bijnierschorsactiviteit die hierbij optreden heeft een tweeledig doel. In de eerste plaats zijn er aanwijzingen dat prikkeling van het hypophyse-bijnierschorssysteem een invloed kan hebben op de astmatische klachten (zie hieronder). In de tweede plaats is het mogelijk dat het astma als zodanig als een chronische 'stressor agent' werkt, in welk licht eventuele afwijkingen in de bijnierschorsactiviteit die bij astmapatienten worden gevonden, dienen te worden gezien (zie discussie).

#### Invloeden van 'stress-reacties' op de astmatische klachten

Een gunstig effect van verschillende toestanden, die we thans als stress-reacties kunnen beschouwen, beschreef Floyer reeds in 1698: sommige astmapatienten met 'dysuria, looseness and ulcers' waren vrij van astmatische klachten. Hetzelfde vermeldde Laennec reeds bij een luchtweginfect. Een gunstig effect van ziekteprocessen gepaard gaande met koorts (met name 'lobaire pneumonieën') werd verder o.a. vermeld door BERG (1930), BEZANCON & JAQUELIN (1931) en LEOPOLD & STEWART (1931). Dit is aanleiding geweest tot het therapeutisch toepassen van kunstmatig opgewekte koorts, o.a. met bacteriële vaccins, zwavelolie injecties en diathermie (LEOPOLD & STEWART 1931; NELSON & DUCKWORTH 1934; FEINBERG c.s. 1932; FEINBERG 1946). Het omgekeerde effect beschreven o.a. MULDER (1952) en ISRAELS (1952), namelijk het veelvuldig voorkomen van een toename van de astmatische klachten na een geslaagde antibiotische behandeling van een luchtweginfect.

De betekenis van psychische stress in dit opzicht werd o.a. door PELSER & GROEN (1958) naar voren gebracht.

#### Invloeden van 'stress'-reacties op de bijnierschors

##### *Invloeden van psychische stress op de bijnierschors*

De 17-oxo(=keto)steroid-uitscheiding toont hierbij, althans volgens Pincus c.s. een toename. Dit geldt zowel voor experimentele stress-situaties bij normale proefpersonen (FREEMAN c.s. 1944; PINCUS & HOAGLAND 1950) als voor soldaten en oorlogsvliegers (HOAGLAND c.s. 1953). CONNELL c.s. (1958) zagen daarentegen bij emotionele spanningen slechts een lichte toename. Waarschijnlijk is de ernst, en mogelijk ook de aard, van de psychische stress hierbij van betekenis (zie o.a. PINCUS & HOAGLAND 1950).

De 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding neemt veelal vrij duidelijk toe bij verschillende psychische belastingen. Dit treedt o.a. op bij ziekenhuisopname, prae-operatief en bij soldaten vóór een inspannende

oefening (MASON 1959), bij personen in een 'emergency room' (BLISS c.s. 1956), bij overgang naar een vreemde omgeving (FISHMAN c.s. 1962) en andere emotionele gebeurtenissen (o.a. HETZELL 1957; CONNELL c.s. 1958). VENNING & DYRENFURTH (1956) zagen daarentegen géén toename van de uitscheiding van 17-hydroxy-corticosteroiden, wel van aldosteron tijdens angst, vóór een examen of voor het houden van een voordracht. PELSER & GROEN (1958) namen een tendens waar tot hogere uitscheiding tijdens gevoelens van aggressiviteit, spanning en activiteit dan bij teleurstelling, lusteloosheid, ontevredenheid e.d. In het dierexperiment zagen MASON c.s. (1957) ook bij rhesusapen een toename van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding onder psychische belasting. Bij langdurige psychische stress leek een tendens tot subnormale waarden aanwezig.

Ook de *17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed* is vaak hoger tijdens de genoemde emotionele gebeurtenissen, o.a. bij hospitaalopname en vóór een inspannende militaire oefening (MASON 1959), prae-operatief (FRANKSSON & GEMRELL 1959; MASON 1959), voor het houden van een lezing (BAYLISS 1955). HALE c.s. (1958) zagen zowel de 'hydrocortisonfractie' als de 'corticosteronfractie', bepaald volgens Sweat, verhoogd na langdurige vluchten van oorlogsvliegers.

MASON (1959) vond een vrij duidelijke correlatie tussen de plasmaspiegels en de emotionele reactie bij het Rorschach-onderzoek prae-operatief.

In overeenstemming hiermee zagen HANDLON c.s. (1962) na opwindende films een verhoging van de 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed. Natuurfilms daarentegen, die wel de aandacht vasthielden, doch zelf geen enkele psychische opwindning veroorzaakten, gaven een verlaging van de genoemde bloedspiegels. Hierbij werd rekening gehouden met de normale dagschommeling, zodat het effect inderdaad werd veroorzaakt door de film zelf.

In het algemeen ontstaat dus bij toestanden, gepaard met gevoelens van angst, spanning, agressie een toename van de bloedspiegel en van de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden, terwijl deze tendens ook bij de uitscheiding van 17-oxosteroiden aanwezig lijkt. Uitval van emotionele prikkels lijkt daarentegen een daling van de 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed te geven. In hoeverre ook toestanden als depressie, teleurstelling e.d. tot een daling leiden vraagt nader onderzoek, eveneens de gevolgen van chronische psychische stress.

#### *Invloeden van chirurgische ingrepen en traumata op de bijnierschors*

Uiteraard zijn hierover geen vaste maatstaven te geven, daar de mate van reactie afhangt van de aard, ernst en duur van de ingreep (en mogelijk van de prae-operatieve toestand).

*Morphologische veranderingen* hebben vooral plaats in de zona fascicu-

lata. Bij patienten, die 2-20 dagen post-operatief overleden kon een indruk worden verkregen over het verloop der veranderingen. Na zware chirurgische ingrepen treedt een focale lipoid depletie op, waardoor dus gebieden met heldere cellen naast velden met compacte cellen worden aangetroffen. Het herstel van de lipoidafzetting geschiedt van binnen naar buiten, zodat tijdelijk een 'omgekeerd lipoidpatroon' ontstaat (zie o.a. SYMINGTON 1960). Ook na brandwonden wordt meestal een focale lipoiddepletie gevonden. Vermeldenswaard is hier nog dat Symington bij kinderen, 4 dagen na een verbranding een volledige lipoiddepletie vond, hetgeen bij volwassenen vrijwel nooit het geval was (relatieve ernst van de stress of verschillen in reactiewijze tussen kind en volwassene?).

De *17-oxo (= keto)steroid-uitscheiding* toont in het algemeen geen sterke veranderingen. Soms treedt een lichte stijging op (o.a. FORBES 1957; PRUNTY 1953; BROWNE c.s. 1953), soms is er maar weinig verandering te vinden (STEENBURG c.s. 1956, MOORE 1957). HERRMANN c.s. (1959) zagen na een chirurgische ingreep bij 4 patienten enige daling in de uitscheiding van 11-desoxy-17-oxosteroiden en een wisselende tendens tot stijging van de 11-oxy-17-oxosteroiden. Veelal treedt de volgende dagen na een chirurgische ingreep een tendens op tot subnormale waarden (FORBES c.s. 1947; PRUNTY 1953; BROWNE c.s. 1953), speciaal wanneer complicerende factoren als infectie of onvoldoende voedselopname optreden (MOORE 1957). Bij chronische ziekten, die reeds tevoren een lage 17-oxosteroid-uitscheiding hadden zagen Forbes c.s. en Browne c.s. vrijwel in het geheel geen reactie (vergelijk echter de bevindingen van Israels 1952!).

Uiteraard is de waardering van deze gegevens niet eenvoudig, daar steeds sprake is van casuïstische gegevens, waarbij de ernst en duur van de prikkel en de prae-operatieve toestand niet goed vergelijkbaar zijn. Dit geldt met name ook voor de daling post-operatief, daar het immers de vraag is of de prae-operatieve gegevens als werkelijk normale waarden voor de betreffende patienten gezien kunnen worden. Browne c.s. beschreven echter wel een stijging bij vordering van de reconvalescentie. Ook verlagende invloed van een beperkte voedselopname dient in acht te worden genomen (o.a. LANDAU c.s. 1948).

De *17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding* toont een veel duidelijker reactie. Dit komt vooral tot uiting in de onderzoeken van MOORE c.s. 1957), HELMREICH c.s. (1957) en REECE & EDWARDS (1957). Hierbij werd de invloed nagegaan van vergelijkbare operaties, bij gelijke prae-operatieve maatregelen. De uitscheiding steeg hierbij tot een maximum van 2 à 3 maal de prae-operatieve waarden en bleef gedurende 2-7 dagen verhoogd. Bij complicaties als infecties e.d. kan de verhoging langer duren, tot ruim een week (Moore c.s.). Hetzelfde was het geval bij brandwonden, ook daarbij bleef de uitscheiding ruim een week verhoogd.

Ook de *17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed* reageert zeer duidelijk (zie o.a. BLISS c.s. 1953; SANDBERG c.s. 1955; FRANKSSON c.s. 1956; DOE c.s. 1956; STEENBURG c.s. 1956). Reeds binnen een half uur na het begin van de operatie kan een stijging tot 4 à 5 maal de rustwaarde optreden, een stijging die veelal groter bleek dan na een ruime ACTH-stimulering. Bij een ongecompliceerde ingreep treedt na 4-8 uur een vrij scherpe daling in, waarbij na 24-48 uur meestal weer normale bloedspiegels worden bereikt, dit dus meestal 1-2 dagen voordat de uitscheiding van 17-hydroxycosteroiden in de urine weer normaal is. Ook de bloedspiegel kan na complicaties als infectie etc. langer verhoogd blijven (zie o.a. MOORE, 1957).

#### *Invloeden van infecties en ontstekingsreacties op de bijnierschors*

Ook hier wordt de beoordeling van de verschillende gegevens weer bemoeilijkt door de zeer verschillende vormen van de stress en de verschillende omstandigheden.

*De morphologische veranderingen* omvatten ook hier veelal een focale lipoiddepletie in de zona fasciculata waardoor naast elkaar velden met heldere en velden met compacte cellen ontstaan (o.a. SYMINGTON 1960). Bij zeer ernstige infecties kan dit ook bij volwassenen overgaan in een volledige lipoiddepletie. Dit gaat dan vaak gepaard met degeneratieve celveranderingen met vorming van op tubuli lijkende structuren ('tubulaire degeneratie', zie o.a. RICH 1944; SELYE 1950; SYMINGTON 1960).

De *17-oxo(=keto)steroid-uitscheiding* toont een zeer verschillend beeld. ZIMMERMAN (1951) beschreef enkele patienten o.a. met typhus, die een verlaagde uitscheiding hadden. De patienten waren weliswaar duidelijk ziek en hadden koorts, doch deze toestand bestond reeds enkele weken, zodat het hier waarschijnlijk een meer chronische stress-situatie betrof.

KINNUNEN (1951) en BIRKE (1954) vonden tijdens de acute fase van verschillende infectieziekten wel enige verhoging van de 17-oxosteroid-uitscheiding, evenals THALHAMMER (1956) bij roodvonk. GAUTHIER c.s. (1957) daarentegen vonden bij mazelen op de 2e of 3e dag van de koorts of later 'nothing of particular interest'.

In dit verband willen we hier alvast enkele gegevens van ISRAELS (1952) naar voren brengen, die later overigens nog uitvoeriger ter sprake komen. Astmapatienten met een luchtweginfectie toonden nl. een minder sterk verlaagde uitscheiding van 17-oxosteroiden dan ongeïnfecteerde astmapatienten. Na een geslaagde antibiotische kuur daalde de uitscheiding tot nog wat lagere waarden dan bij de ongeïnfecteerde astmapatienten. Hij meende de gevonden hogere waarden tijdens de infectie te moeten interpreteren als een gevolg van de 'stress' van het infect. De daling na een antibiotische kuur zal waar-

schijnlijk mede het gevolg zijn van de tendens tot subnormale waarden welke vaker na een infectie wordt gevonden.

DJAJADININGRAT (1963) verrichtte een aantal onderzoeken naar de bijnierschorsfunctie bij 30 patienten met infectieziekten, welke ook hierna nog enkele malen ter sprake zullen komen.

De 17-oxosteroid-uitscheiding kort na opname (veelal de 1e of 2e dag) bleek vrijwel gelijk aan die, welke bij het na-onderzoek na een half en één jaar werden verricht. De 1e dag, waarop de temperatuur beneden de 38° was gedaald, bleek de uitscheiding echter significant lager. Dit was niet meer het geval na 1 of 2 maanden. Opgemerkt dient te worden dat 10 van de 30 patienten een pneumonisch proces hadden. Het is dus de vraag of deze patienten wel als verder geheel normaal beschouwd kunnen worden, of dat er een aantal patienten met een chronische aspecifieke respiratoire aandoening bij aanwezig was.

Iets beter te beoordelen is het resultaat van kunstmatig verwekte koorts. FORBES c.s. (1947) pasten bij enkele patienten met neurolues malariakuren toe. Aanvankelijk trad hierbij een verhoging van de 17-oxosteroid-uitscheiding op, gevolgd door een daling met veel minder sterke reacties tijdens de volgende koortspieken. Toediening van typhusvaccin bij enkele gezonde proefpersonen gaf een tijdelijke verhoging van de uitscheiding, hetgeen eveneens gevonden werd door SCHWARTZ (1950). Herhaling binnen enkele dagen gaf daarentegen géén of een veel geringere reactie, waarbij merkwaardigerwijs de eosinophile leucocyten in het bloed wel daalden (Schwartz).

De uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden toont eveneens een wisselend beeld, zij het dat hierbij in de regel wel een verhoging wordt gevonden. Zo zagen LANGENBECK & SCHREIBER (1955) vooral bij roodvonk een duidelijke verhoging. Een sterke en langdurige verhoging beschreven GAUTHIER c.s. (1957) bij kinderen met mazelen, waarbij de toename belangrijk groter was dan bij andere, met koorts gepaard gaande infectieziekten. Bij zijn reeds bovenvermelde onderzoeken vond DJAJADININGRAT (1963) tijdens de eerste 2 dagen van opname (2e tot 15e ziektedag) een duidelijke toename van de uitscheiding van 17-oxo(=keto)gene steroiden, bepaald volgens Norymberski. Reeds na 2 dagen bleek deze belangrijk gedaald. Bij het na-onderzoek bleek de uitscheiding na een half jaar significant lager dan na 1 jaar.

Ook de *bloedspiegels* van 17-hydroxycorticosteroiden tonen geen één-duidig beeld. Terwijl ELY c.s. (1953) geen duidelijke verhoging vonden, zelfs bij flinke koortsreacties, vermeldde KLEIN c.s. (1955) 24-48 uur na het begin van de koorts een verhoging van de spiegel, welke bij kinderen sterker was dan bij volwassenen. MACH c.s. (1956) daarentegen beschreven bij 'septichaemie met hoge koorts, echter zonder acute complicaties slechts een geringe mate van 'hypersteroidemie'.

Ook MELBY & SPINK (1958) kregen uiteenlopende resultaten bij patienten met infectieus-toxische shock. Terwijl een aantal patienten

duidelijk verhoogd 17-hydroxycorticosteroidspiegels hadden, bleken ook een aantal normale waarden te vertonen. DJAJADININGRAT (1963) vond de eerste dag van opname vrijwel steeds verhoogde bloedspiegels, op verschillende momenten van de dag (21,5-93  $\mu\text{g}\%$ , bepaald volgens WU & MASON met de Porter & Silber-reactie). Zodra de temperatuur beneden 38°C gedaald was werden weer normale waarden gevonden.

Bij experimenteel verwekte koortsreacties lijkt de reactie meer één-uidig. Zo vond PETERSON (1957) na een piromenininjectie een stijging van het cortisol en corticosterongehalte van het plasma. Ook Engel c.s. zagen na een pyrexalinjectie, waarbij de temperatuur gemiddeld 1,4°C steeg een toename van de 17-hydroxycorticosteroiden in het plasma (van 8 tot 30,9  $\mu\text{g}\%$ ).

Een interpretatie van deze gegevens is voorlopig nog moeilijk. Waarschijnlijk treedt in de eerste fase van een infectie of koortsreactie wel een stijging op van de bloedspiegel en urine-uitscheiding van corticosteroiden, o.a. afhankelijk van de aard van het proces (mazelen!). Het is echter niet eenvoudig een patient tijdens de beginfase te onderzoeken, met name het verzamelen van urine levert daarbij veel moeilijkheden op. Een snelle daling bij het herstel komt uit de bovengenoemde gegevens naar voren, waarschijnlijk gevolgd door een kortere of langere periode met een subnormale uitscheiding van metabolieten in de urine.

Wat de 17-oxosteroid-uitscheiding betreft komt daarbij nog de moeilijkheid dat hierbij voor een groot deel metabolieten van de androgenen worden mede bepaald, terwijl het nog niet bekend is in hoeverre de androgenen (bijnier, testis) mee reageren, zowel wat de toename als afname betreft (daling van de 17-oxosteroid-uitscheiding na stress en tijdens chronische stress?).

#### *Mechanisme van de bijnierschorsveranderingen tijdens stress*

De veranderingen van de bijnierschorschormoonspiegels in het bloed en van de uitscheiding in de urine tijdens stress kunnen worden veroorzaakt door een vermeerderde afgifte door de bijnierschors en/of een verandering in het metabolisme en uitscheiding van de hormonen. Speciaal bij de chirurgische stress zijn hierover uitvoerige onderzoeken verricht. Dat er inderdaad een vermeerderde afscheiding door de bijnierschors plaatsvindt moge blijken uit de morphologische veranderingen in de bijnierschors en de vermeerderde uitscheiding van metabolieten in de urine. Ook de bevindingen over een vermeerderde ACTH-activiteit in het bloed wijst in deze richting (COOPER & NELSON 1962). Anderzijds zijn er ook duidelijk aanwijzingen voor een verandering in het metabolisme van de hormonen. Zo is de stijging van de bloedspiegels vaak hoger dan die welke na een maximale ACTH-stimulering kan worden verkregen (o.a. MOORE 1957). Verder bleek dat on-

danks de hoge bloedspiegels, na ACTH-toediening nog een belangrijk verdere stijging optrad, veelal in de grootte orde van die welke ook onder normale omstandigheden na ACTH optreedt (SANDBERG c.s. 1956; MOORE 1957). De bijnierschors bleek dus zeker niet maximaal gestimuleerd door de stress, ondanks het feit dat hoge bloedspiegels aanwezig waren. Bovendien vonden o.a. STEENBURG c.s. (1956) bij bijnierloze honden, die op een constante onderhoudsdosis met bijnierschors-hormonen waren ingesteld, ondanks een onveranderde toediening van hormonen tijdens stress toch een verhoging van de bloedspiegels. Volgens TYLER c.s. (1954) toonde de 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed tijdens chirurgische ingrepen een correlatie met de lengte en ernst van de operatie, en met een stoornis in de BSP-excretie. In overeenstemming hiermee bleek de omzetting van cortisol-4-C<sup>14</sup> vertraagd. Ook anderen, o.a. HELMREICH 1957 vonden een normaal of vertraagd metabolisme van cortisol tijdens chirurgische stress.

Ook kinderen met actief acuut reuma of actieve juveniele reumatoïde arthritis hadden een duidelijke vertraagde omzetting van cortisol, dit in tegenstelling tot tijdens een inactieve fase (DONE & KELLEY 1956).

Mogelijk spelen tevens veranderingen in de stofwisseling in de weefsels een rol. Zo bleek de tetrahydrocortisol/tetrahydrocortison-ratio in de urine verhoogd (DONE & KELLEY 1956). Ook vonden WEICHSELBAUM c.s. (1957) abnormale stofwisselingsprodukten in het bloed tijdens stress. Dergelijke bevindingen werden eveneens beschreven door KELLEY c.s. (1960) tijdens actief reuma. Tijdens infectieziekten vonden zowel MELBY & SPINK (1958), als Djajadiningrat een normale halveringstijd van cortisol, althans bij patienten die het proces overleefden.

De oorspronkelijke opvatting dat tijdens stress de afbraak van cortisol is versneld, hetgeen via het negatieve feed-back mechanisme aanleiding zou zijn tot een vermeerderde produktie is door de bovengenoemde gegevens afdoende weerlegd. Anderzijds is ook een remmende invloed van de verhoogde cortisolspiegel in het bloed op de ACTH-produktie via het positieve feed-back mechanisme onwaarschijnlijk. Wel gaven de bevindingen van MYERS c.s. (1961) met toediening van o.a. triamcinolon, een aanwijzing in deze richting. Doch deze konden vrijwel zeker worden weerlegd door ESTEP c.s. (1963).

De wijze waarop de hypophyse geprikkeld wordt tot afgifte van ACTH is uitvoerig bestudeerd door SMELIK (1959). Zijn conclusies zijn samengevat in een figuur, welke we hiernaast reproduceren. Zowel de somatische als de psychische prikkeling komen hieruit goed naar voren.

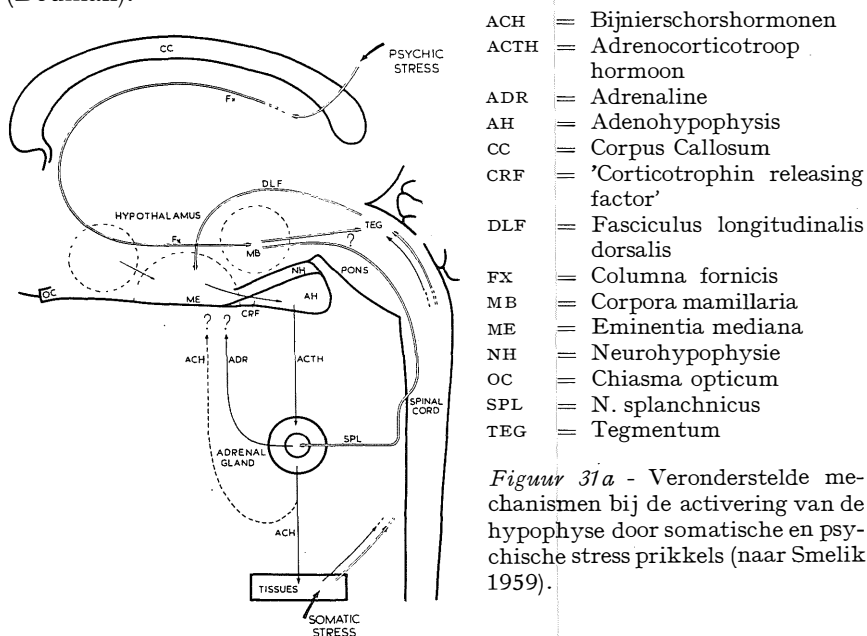
Het adrenaline speelt bij de mens waarschijnlijk geen directe rol. De oorspronkelijke gedachtengang van RECANI c.s. (1950), die de daling van de eosinophile leucocyten in het bloed na adrenaline als gevolg zag van prikkeling van het hypophyse-bijnierschorssysteem, werd spoedig uitvoerig weerlegd (o.a. JORDAN 1951; BEST c.s. 1952). Ook



bepalingen van de 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed na adrenaline-toediening toonden geen veranderingen (ELY c.s. 1954; BLISS c.s. 1954; KINSELL c.s. 1956). Een invloed van adrenaline op het metabolisme van cortisol bleek evenmin aantoonbaar (TYLER c.s. 1955).

### *Betekenis van de bijnierschorsreactie tijdens stress*

Oorspronkelijk werd aangenomen dat de veranderingen van de stofwisseling in het lichaam tijdens stress-toestanden het gevolg zijn van de toegenomen hormoonsecretie door de bijnierschors (zie o.a. SELYE, 1950). De betekenis van de bijnierschorsactiviteit kwam echter in een ander licht te staan door het werk van INGLE (1951) en ENGEL (1952). Hieruit bleek dat de veranderingen in de stofwisseling tijdens stress-toestanden ook optraden bij bijnierloze dieren die op een constante onderhoudsdosering van glucocorticoiden stonden. Bijnierloze dieren, die geen glucocorticoiden toegediend kregen, toonden deze veranderingen echter niet. De aanwezigheid van bijnierschorshormonen bleek dus noodzakelijk voor het optreden van de stofwisselingsveranderingen, doch bleken zelf die veranderingen niet te veroorzaken ('permissive action'). Ditzelfde bleek te gelden voor de morphologische veranderingen in het lichaam ten gevolge van stress (CRANE, 1962). Ook bleken de stofwisselingsveranderingen (met name het verhoogde glucosegebruik in de weefsels) niet te worden veroorzaakt door andere hormonen die de stofwisseling beïnvloeden zoals insuline, schildklierhormoon en adrenaline (BOUMAN 1959). Deze waarnemingen gelden voor verschillende vormen van stress, o.a. formaline- en koude stress (Bouman).



*Figuur 31a* - Veronderstelde mechanismen bij de activering van de hypofyse door somatische en psychische stress prikkels (naar Smelik 1959).

*Samenvattend overzicht over reactie van de bijnierschors op prikkeling*

	ACTH	psych. stress	chirurg. stress	infectieziekten/koorts-reacties
<i>morphol. verand. bijnierschors</i>	Z.fasciculata: verbreding van de zone met compacte cellen (lipoid-arm, enzym-rijk)	?	Z.fasciculata: focale lipoiddepletie	Z.fasciculata: focale tot volledige lipoiddepletie met degeneratieve veranderingen (tubulaire necrose)
<i>uitscheiding 17-oxosteroiden</i>	1e dag + 40 à 100% 2e dag + 150 à 200%	enige toename	geringe toename, tendens tot subnormale waarden gedurende de volgende dagen	lichte of geen toename, gevolgd door tendens tot subnormale waarden
<i>uitscheiding 17-hydroxycorticosteroiden</i>	1e dag + ca. 300% 2e dag + ca. 500%	toename afhankelijk van de aard van de emotie. Soms enige afname?	+ 100 à 200% gedurende 2-7 dagen, bij ongecompliceerde ingrepen	verhoging (bijv. 100-200%) afhankelijk van aard en ernst van het proces
<i>17 hydroxycorticosteroiden in bloed</i>	tot 30-40 µg/100 ml geen verdere stijging na sterkere of langere prikkeling	toe- of afname, afhankelijk van de aard van de emotie	toename tot ruim 80-100 µg/100 ml. Na ACTH-toediening verdere stijging mogelijk	in de acute phase veelal verhoging, tot een spiegel van ca. 20-100 µg/100 ml.

*Conclusie:* De stressreactie is afhankelijk van sterkte en duur van de prikkeling en van de aard van de prikkel. De uitscheiding van 17-oxosteroiden reageert minder sterk dan die van de 17-hydroxycorticosteroiden. De bloedspiegels tijdens stressreacties kunnen tot hogere waarden stijgen dan met ACTH bereikbaar is en reageren met verdere stijging na toediening van ACTH.

### C. Gegevens, ontleend aan het therapeutische effect van bijnierschors-hormonen op de CARA (astma)

Het vormen van een oordeel over het resultaat van de behandeling van CARA(astma) met bijnierschors-hormonen op grond van literatuurgegevens wordt door verschillende omstandigheden bemoeilijkt. Allereerst ontbreken vaak voldoende klinische gegevens. Dit geldt met name voor de definitie van wat onder 'astma' wordt verstaan, gegevens over de aard van het 'astma' (allergie, hyperreactiviteit, het al dan niet voorkomen van luchtweginfecties), aanwezigheid van irreversibele veranderingen (bronchiectasieën, fibrose, emphyseem) en de verdeling van de patienten naar leeftijd en geslacht. Ook wordt niet steeds een voldoende voor-observatie in acht genomen, waardoor het resultaat van de behandeling kan worden beïnvloed door een spontane verbetering, hetgeen speciaal het geval kan zijn wanneer de behandeling wordt begonnen tijdens een exacerbatie. Bovendien worden veelal gelijktijdig andere behandelingen (anti-allergische, anti-infectieuze, symptomatica) toegepast.

Ook het vinden van een maatstaf voor het resultaat van een behandeling met bijnierschors-hormonen levert vele moeilijkheden op. Het weergeven in objectieve maten als longfuncties e.d. heeft alleen zin wanneer van een stabiele toestand kan worden uitgegaan. Maar ook dan hoeft een verbetering van het astma nog niet gepaard te gaan met een verbetering van de functies. Immers ook het uitblijven van verergeringen (bijv. de nachtelijke benauwdheidsaanvallen) of een verminderde frequentie van luchtweginfecties kunnen reeds een belangrijke verbetering van het lijden betekenen, hoewel het functiepatroon daarbij niet behoeft te veranderen. Afgaan op de subjectieve weergave van ernst en frequentie der aanvallen kan dan een betere maatstaf zijn, doch houdt uiteraard de onnauwkeurigheid van een subjectieve weergave in zich. Regelmatige controle van de hoeveelheid gebruikte symptomatica, of van de arbeidsongeschiktheid kan hierbij enige uitkomst bieden, vooral indien dit geschiedt in vergelijking met een placebo-behandeling in een dubbel blinde proefopstelling.

Een uitvoerige bespreking van de vele gegevens is hier uiteraard niet mogelijk en is ook niet de bedoeling. Ons doel is slechts nog eens te belichten dat bijnierschors-hormonen inderdaad een gunstig effect op de CARA(astma) hebben en wel om na te gaan in hoeverre we hierin aanwijzingen kunnen vinden voor het bestaan van een stoornis in de functie van het eigen hypofyse-bijnierschors-systeem bij CARA(astma)-patienten. Ook zullen we daarom problemen betreffende indicatiestelling, keuze van preparaat, complicaties e.d. geheel buiten beschouwing laten.

De eerste publikaties betreffen over het algemeen de resultaten van

*korte* behandelingen, voornamelijk met ACTH en een enkele maal ook met cortison. Deze vielen vrijwel steeds zeer gunstig uit, zoals moge blijken uit het overzicht dat ISRAELS (1952) hierover gaf. Zelf voegde hij hieraan een aantal eigen waarnemingen toe, verkregen bij 19 patiënten tijdens 20 kuren met ACTH (in een dosering van 60 E. op de eerste dag, geleidelijk dalend in de loop van 10 dagen). Na een aanpassingsperiode van 10 dagen (invloed van de opname in de kliniek!) werd met de behandeling begonnen. In 15 gevallen werd eerst gedurende 4-6 dagen een pseudo-behandeling gegeven. Het bleek dat ACTH in 13 gevallen een duidelijke subjectieve verbetering gaf, in 4 gevallen een dubieuze en in 3 gevallen geen. Bij 11 patiënten verbeterden ook de ademfuncties. Pseudo-behandeling gaf slechts in 2 gevallen een duidelijke verbetering, in 2 gevallen een dubieuze. Bij 1 patient was deze verbetering waarschijnlijk een voortzetting van een spontane verbetering, de andere 3 vielen reeds tijdens de pseudo-behandeling in hun benauwdheden terug. Er werd geen duidelijke invloed op de verbetering gezien van de leeftijd der patiënten, de duur van het astma en de aanwezigheid van luchtweginfecties of duidelijke allergieën. Wel bleken van 3 patiënten met evidente psychische conflicten 2 niet op ACTH te reageren en 1 dubieus (zonder verbetering van de ademfunctie).

Ook bij een status astmatics bleken ACTH en cortison een gunstig effect uit te oefenen. In een onderzoek hiernaar door de British Medical Research Council (1956) kregen de patiënten eerst 24 uur een behandeling zonder bijnierschorschormonen. Wanneer deze onvoldoende succes had, werd overgegaan tot dezelfde behandeling samen met cortison (15 patiënten waarvan 12 vrouwen) of met placebotabletten (17 patiënten waarvan 9 vrouwen). De cortisondosering bedroeg de eerste dag 350 mg, de 2e en 3e dag 200 mg, vervolgens geleidelijk dalend met 25 mg per dag. Vanaf de 4e dag bleken de met cortison behandelde patiënten significant beter te reageren dan de controlegroep. Aan het eind van de 14-daagse periode van onderzoek waren uit de cortison-groep 11 van de 15 patiënten vrij van astma, tegen slechts 4 van de 17 uit de controlegroep.

Wat minder sprekend zijn de resultaten van *langdurige* behandeling met bijnierschorschormonen (ACTH wordt hiervoor meestal niet gebruikt, het effect ervan neemt in het algemeen na enige tijd af, mogelijk door vorming van tegen het ACTH gerichte antilichamen). Een rapport van de British Medical Research Council (1956, b) eindigt met een tamelijk negatieve conclusie, waarop echter wel commentaar mogelijk is. Het onderzoek betrof 96 patiënten, als volgt geselecteerd:

- a. leeftijd tussen 14-60 jaar
- b. astma-anamnese niet korter dan 3 maand(!)
- c. geen complete remissie van meer dan 2 weken gedurende de 3 voorafgaande maanden

d. de dyspnoe moest na het oordeel van de behandelende arts voor een grote mate het gevolg zijn van 'astma bronchiale', patiënten met ernstige bronchopulmonale infecties werden uitgesloten.

De patiënten werden ook hier in 2 groepen verdeeld, waarbij de verdeling naar leeftijd, geslacht, duur van het astma en van het seizoen waarin de patiënten onder behandeling kwamen, vrijwel gelijk was. Eén groep werd behandeld met cortison, de eerste dag 300 mg, de 2e en 3e dag 200 mg, vervolgens tot 1 week 100 mg per dag, waarna de dosering individueel werd geregeld (nadere gegevens hieromtrent ontbreken). De andere groep kreeg een overeenkomstig aantal placebo-tabletten. Het resultaat werd beoordeeld naar de fysische bevindingen, een inspanningstest, een arbitraire beoordeling van de arbeidsongeschiktheid en een bepaling van de vitale capaciteit aan het begin en aan het einde. De duur van de behandeling was 6 maanden. Na 2 weken bleek de cortisongroep significant beter te reageren dan de controlegroep. Dit gold zowel voor de fysische bevindingen als voor de inspanningstest en in mindere mate voor de arbeidsongeschiktheid. Het verschil bleef tot 8 weken significant. Daarna trad ook bij de controlegroep een verbetering in, totdat na 24 weken de verbetering voor beide groepen ongeveer gelijk was. De vitale capaciteit toonde aan het eind voor beide groepen hetzelfde beeld, met voor de verschillende patiënten wisselende reacties, in totaal een lichte verbetering.

Cortison had dus wel een gunstig effect dat tijdens de behandeling gehandhaafd bleef. Onverklaard bleef echter de belangrijke verbetering van de controlegroep tussen de 8e en 24e week. Uit de weergegeven tabel blijkt nu dat verreweg de meeste patiënten (in beide groepen!) in behandeling kwamen in de periode oktober tot maart, dus in een ongunstig seizoen voor vele CARA-patiënten. De verbetering van de controlegroep zal dan ook zeer waarschijnlijk hebben samengehangen met een spontane verbetering ten gevolge van het seizoen. De patiëntenselectie was dus ongeschikt voor deze, langdurige overigens fraaie proefopstelling. Wel komt het gunstige effect van behandeling met cortison tijdens een toename van de klachten weer duidelijk naar voren.

ARNOLDSSON (1956, 1959) beschreef het resultaat van de behandeling van 161 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar. De gemiddelde duur van het (meest 'endogenous') astma was 15 jaar. Het resultaat moge blijken uit het volgende overzicht:

	Vóór het begin van de behandeling	Tijdens behandeling aan het eind van de onderzoekperiode
vrij van 'astma'	0%	37,5%
nu en dan lichte symptomen	0%	42,3%
matig 'astma'	10,5%	20,2%
ernstig 'astma'	89,5%	

Bij 69 patienten werd een poging gedaan de therapie te vervangen door placebotabletten of een andere therapie. Binnen 8 maand moesten echter vrijwel alle weer met bijnierschorshormonen worden behandeld (ARNOLDSSON 1956).

Ook ANDERSON & BRUUN (1960) zagen goede resultaten. 36 Patientten werden gedurende ca. 7 jaar behandeld met aanvankelijk 50 mg cortison, later 10 mg prednisolon per dag. Het betrof voornamelijk patienten tussen 15-45 jaar, vrijwel gelijk over beide geslachten verdeeld. Hun resultaten kunnen als volgt worden samengevat:

	Vóór therapie	Tijdens laatste controle
geen last	0	4
licht astma	0	10
matig astma	0	18
ernstig astma	14	3
zeer ernstig astma	22	1

LIVINGSTONE & PAGET-DAVIES (1961) vonden bij 71 patienten gedurende 27 maanden in 48% een zéér goed resultaat, in 27% een matig en in 15% géén.

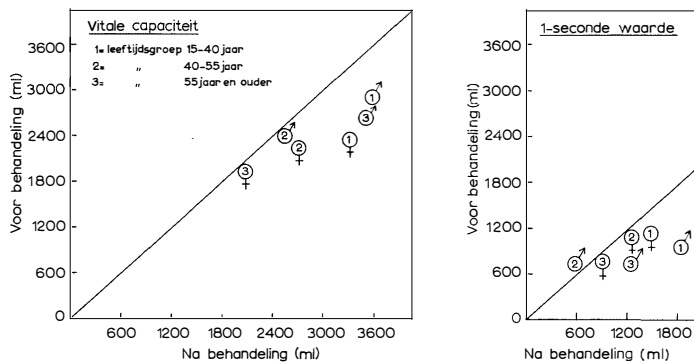
DE VRIES c.s. (1961) vermeldten hun resultaten bij ruim 100 mannen en 100 vrouwen met chronische bronchitis (met gedeeltelijk reversibele diffuse luchtwegobstructie zoals in de discussie naar voren kwam), al dan niet gecompliceerd door emphyseem, bronchieectasieën, fibrose of cor pulmonale. Begonnen werd met 20-25 mg prednisolon per dag om tot een zo laag mogelijke onderhoudsdosering te dalen (meest 10-15 mg per dag). Een indruk over de subjectieve verbetering werd verkregen uit formulieren, die aan de patienten werden toegezonden. Het resultaat is weergegeven in tabel 12. Voor het verkrijgen van objectieve gegevens werd uit de verschillende leeftijdsgroepen een 'random sample' van 11 patienten genomen. De resultaten van de bepaling van vitale capaciteit en 1-seconde-waarde is uit figuur 32 af te leiden. Over het geheel trad dus een duidelijke subjectieve en objectieve verbetering op, vooral in de leeftijdsgroep van 15-40 jaar. Merkwaardig was het ontbreken van een objectieve verbetering bij de mannen van 40-55 jaar, terwijl de mannen boven 55 jaar weer goed verbeterden.

DIJKSTRA (1961) vond bij 153 'typische astmapatienten' van verschillende leeftijden een belangrijke symptomatische verbetering vooral bij die gevallen waarbij geen infectie of emphyseem aanwezig waren. Laatstgenoemde factoren hadden een ongunstig effect op het resultaat. Een duidelijk verschil tussen ongecompliceerd 'extrinsic astma' (één of meerdere positieve inhalatietests?) en 'intrinsic astma' was niet aanwezig.

Tabel 12 - Overzicht van de resultaten van een onderzoek bij patienten met chronische astmatische bronchitis behandeld met prednisolon  
(DE VRIES 1961)

	Leeftijdsgroep 15-40 jaar				Leeftijdsgroep 40-55 jaar				Leeftijdsgroep 55 jaar en ouder			
	Mannen		Vrouwen		Mannen		Vrouwen		Mannen		Vrouwen	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Verzonden formulieren	25	—	19	—	38	—	36	—	58	—	34	—
Ontvangen formulieren	20	—	12	—	38	—	35	—	50	—	32	—
Algemene toestand												
verergerd	—	—	—	—	2	5	—	—	4	—	2	6
onveranderd	1	5	—	—	10	25	6	17	14	28	4	12
verbeterd	19	95	12	100	26	70	29	83	32	64	26	82
geen oordeel	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kortademigheid												
verergerd	—	—	—	—	5	14	1	3	5	10	3	9
onveranderd	3	15	3	33	10	25	2	6	16	32	7	22
verbeterd	17	85	9	67	23	61	29	83	29	58	22	69
geen oordeel	—	—	—	—	—	—	3	8	—	—	—	—
Hoesten												
verergerd	1	5	—	—	2	5	1	3	3	6	—	—
onveranderd	8	40	1	10	12	30	7	20	18	36	10	31
verbeterd	11	55	7	57	23	61	23	66	29	58	20	63
geen oordeel	—	—	4	33	1	4	4	11	—	—	2	4
Sputum												
verergerd	1	5	—	—	—	—	—	—	5	10	1	3
onveranderd	5	20	—	—	15	39	10	29	19	38	7	22
verbeterd	14	70	7	58	22	58	16	45	26	52	21	66
geen oordeel	—	—	5	42	1	3	9	26	—	—	3	9
Nog klachten over bronchitis	2	10	—	—	10	25	2	6	15	30	7	22
verkoudheden	7	35	—	—	3	7	4	12	9	18	6	18
griep	1	5	1	8	2	5	—	—	5	10	2	6
purulent sputum	4	20	—	—	9	21	—	—	5	10	5	15
geen oordeel	10	50	11	92	21	55	29	83	25	50	18	22

Tot slot willen we nog de resultaten vermelden welke REES en WILLIAMS (1962) vonden bij 317 patienten, die gedurende 4 maand tot 7 jaar werden behandeld met voornamelijk 1-2 maal 5 mg prednisolon per dag. De groep bestond voornamelijk uit vrouwen, 90% was boven



*Figuur 32* - Veranderingen in vitale capaciteit en 1-secondewaarde, uitgedrukt in ml vóór en na prednisolonbehandeling bij patienten met chronische astmatische bronchitis op verschillende leeftijden, bij mannen en vrouwen (DE VRIES 1961)

30 jaar. Het resultaat werd weergegeven volgens een gradatieschema van 0 (geen astma) tot 6 ('totally disabled, severely ill'):

Graad	Vóór therapie	Tijdens therapie
1	0%	1%
2	0	55
3	16	20
4	52	16
5	26	4
6	6	1

### *Conclusie*

Het effect van korte kuren met ACTH of bijnierschorshormonen, waarbij over het algemeen hoge doseringen werden gebruikt, wordt meestal als zeer gunstig beschreven. Dit zowel bij status astmaticus als bij chronische benauwdheidsklachten. Bij langdurige kuren met bijnierschorshormonen (of daarvan afgeleide produkten) in over het algemeen lagere doseringen is het effect wat minder uitgesproken, maar toch wijzen vrijwel alle publikaties ook hierbij op een gunstig resultaat. Het gunstige effect van korte kuren met hoge doseringen bij status astmaticus zou erop kunnen wijzen dat het eigen hypofyse-bijnierschorssysteem niet 'adequaat' reageert op de prikkel van het astmatische proces. Het is echter tot dusverre niet gebleken dat de stressreactie bij astmatici anders verloopt dan bij personen zonder astma en zeker niet hoe.

Het effect van langdurige kuren werd verkregen met doseringen in de grootte orde van 5-15 mg prednisolon per dag. Deze dosering ligt



boven de suppletiedosis en werd anderzijds veelal bewust aan de lage kant gehouden om zoveel mogelijk ongewenste bijwerkingen (tekenen van hypercorticisme!) te voorkomen. Een volledige verdwijning van de symptomen werd daarbij meestal niet verkregen. Dat het therapeutische effect berust op een eenvoudige aanvulling van een tekort aan glucocorticoïde hormonen is dus niet waarschijnlijk. Wel kan de mogelijkheid overwogen worden dat het tot stand komt door een onderdrukking van een afwijkend secretiepatroon van de eigen bijnierschors. Hiertegen pleit echter o.a. het feit dat soms reeds met 5 mg prednisolon per dag een goed effect werd verkregen, een dosering die de eigen bijnierschorsfunctie weinig beïnvloedt (SHUSTER 1963). Meer waarschijnlijk lijkt het dat we te doen hebben met een gevolg van een hogere hormoonspiegel dan normaal, hetgeen dus een farmacologisch effect genoemd zou kunnen worden.

Een vast patroon omtrent de invloed van het type van het astma of van leeftijd en geslacht op het therapeutische effect van bijnierschors hormonen hebben we niet kunnen vinden. Dit was ook nauwelijks te verwachten, aangezien de tot dusver verrichte onderzoeken niet hierop gericht waren. Het al dan niet aanwezig zijn van allergische factoren lijkt niet van invloed (ISRAELS 1952, DIJKSTRA 1961). Wel beschreef BROWN (1958) een duidelijk positieve correlatie tussen het aantal eosinophile leucocyten in het sputum en het effect van behandeling met prednisolon. De aanwezigheid van een luchtweginfectie zou volgens BROWN (1958) en DIJKSTRA (1961) een ongunstig effect hebben, ISRAELS (1952) vond hiervan echter geen invloed. Gegevens over een mogelijk verband met de mate van hyperreactiviteit zijn ons niet bekend. In hoeverre fundamentele processen (allergie, infectie, hyperreactiviteit) als zodanig worden beïnvloed, wordt besproken in het eerste deel van dit hoofdstuk.

Hoewel het therapeutische effect van bijnierschors hormonen op CARA (astma) dus niet zonder meer op een stoornis in de functie van het hypofyse-bijnierschors systeem wijst, menen we toch dat dit effect overtuigend genoeg is om hierin argumenten te vinden een onderzoek naar deze functie in te stellen.

#### **D. Gegevens over de bijnierschorsfunctie bij CARA (astma) patienten**

We zullen hier achtereenvolgens nagaan:

##### **A. Klinische gegevens:**

- 1e mineraal huishouding
- 2e bloeddruk
- 3e suikerstofwisseling
- 4e voorkomen van diabetes

B. Indirecte bijnierfunctieproeven:

- 1e Robinson-Power-Kepler test
- 2e reactie van de eosinophile leucocyten in het bloed op:  
ACTH  
adrenaline  
histamine  
andere prikkels

C. Hormoonbepalingen:

- 1e in urine
- 2e in bloed
- 3e reactie van de hormoonspiegels op bijnierschorsprikkeling.

D. Stofwisseling van de corticosteroiden bij CARA (astma) patienten

*A 1 Mineraalhuishouding bij CARA(astma)patienten*

De meeste literatuurgegevens wijzen op een verhoogde kalium- en verlaagde natriumspiegel in het bloed.

Zo vonden reeds in 1934 HOFFMAN & JACOBS bij 7 'astma'patienten een verhoogd kaliumgehalte.

RUSK c.s. (1939) vonden bij 35 gezonde personen serum kaliumwaarden tussen 17,9 en 20,6 mg%, bij 'astma'patienten tijdens een symptoomvrije periode tussen 21,3 en 25,1 mg% en tijdens een aanval tussen 24,0 en 25,5 mg%.

ERICKSSON-LIHR (1951) zag bij 46 'astma'patienten in 21 gevallen hyperkaliaemie en in 26 gevallen hyponatriaemie en hypochloraemie. In 9 ernstige gevallen tijdens een aanval was het kaliumgehalte verhoogd en het natriumgehalte verlaagd, terwijl beide in het vrije interval normaal waren.

ALERS (1955) onderzocht 69 manlijke astmapatienten waarbij in 9 gevallen het serum kaliumgehalte hoger dan 6 m.aeq./l was, tegenover slechts bij 2 van de 52 controlepersonen. Het natriumgehalte was bij 9 astmapatienten en 2 controlepersonen verlaagd (d.w.z. minder dan 137 m.aeq./l).

Ook VACCAREZZA (1960) vond bij 40 patienten met 'respiratoire allergie', waarvan 33 astmapatienten het kaliumgehalte gemiddeld te hoog, het natrium- en chloorgehalte gemiddeld te laag (significant). Het intracellulaire chloor (in erythrocyten) was daarentegen te hoog.

SHELDON c.s. (1939) beschreven bij 5 astmapatienten tijdens geïnduceerde aanvallen die ten minste 24 uur duurden een toename van de natrium- en wateruitscheiding in de urine.

In tegenstelling tot Rusk en Erickson-Lihr beschreef HOUTSMULLER (1959) een verlaagde kaliumspiegel in het bloed tijdens een 'astma'-aanval. Tijdens de herstelfase zou de spiegel verhoogd zijn. De kalium-

opname door de erythrocyten zou bij langere duur van de aanval afnemen.

Het ligt voor de hand de hyperkaliaemie en hyponatriaemie bij CARA(astma)patienten, speciaal tijdens een aanval, en de verhoogde natriumuitscheiding in de urine te zien als een gevolg van bijnierschorsinsufficiëntie, en wel van de mineralocorticoïde hormonen (ERICKSSON-LIHR 1951, VACCAREZZA 1960).

Nu is het echter bekend dat een zoutarm dieet en kaliumtoediening bij Addison-patienten een ongunstig effect hebben. Bij astmapatienten daarentegen wordt van een zoutarm dieet veeleer een verbetering beschreven (o.a. STOESSER & COOK 1939, JÄRVINEN 1951). Ook zagen Stoesser & Cook een gunstig effect van kaliumchloridetoediening. RUSK c.s. (1939) beschreven overeenkomstige bevindingen bij urticariapatienten: tijdens een aanval stijgen van het serum kaliumgehalte en een verbetering na kaliumchloridetoediening. Een gunstig effect van kalium werd nog op andere wijze naar voren gebracht door RAPPAPORT (1940). De bronchoconstrictie ten gevolge van een histamine-injectie bij de hond werd gevolgd door een relaxatie na injectie van kaliumchloride. De hierbij verkregen curve had geheel dezelfde vorm als die werd verkregen door een adrenaline-injectie. Indien tevoren natriumchloride was gegeven bleef het effect van het kalium uit.

STOESSER & COOK (1939) zagen eveneens een gunstig effect van toediening van een kleine dosis insuline of van dextrose bij astmapatienten, die beide een overgang van kalium uit de extracellulaire naar de intracellulaire ruimte geven.

Uit de beschreven waarnemingen lijkt het dus waarschijnlijk dat bij het astmatische proces (en ook bij urticaria) kalium van de intra- naar de extracellulaire ruimte beweegt (met mogelijk een omgekeerde verschuiving van natrium) hetgeen aanleiding geeft tot de beschreven verandering van de bloedspiegel. Een bevestiging van deze veronderstelling is misschien te vinden in het werk van HUSSARECK & NEUHOLD (1958) die histochemisch bij acute en vooral bij chronische rhinitis een verschuiving van kaliumionen naar de extracellulaire ruimte zagen.

*Samenvattend* lijkt het dus dat de electrolyten veranderingen, die op het eerste gezicht aan een mineralo-corticoïde insufficiëntie doen denken, een gevolg zijn van een ionenverschuiving in de weefsels waar zich het astmatische proces afspeelt en niet van een primaire mineralocorticoïde insufficiëntie.

## *A 2. Bloeddruk*

Veelal wordt in de literatuur aangegeven dat bij astmapatienten in het algemeen een vrij lage bloeddruk wordt gevonden (o.a. KAHN 1924,

BRAY 1931, ERICKSSON-LIHR 1949, TURIAF 1952). UNGER (1945) gaf aan dat bij 80% van de patienten met een allergische ziekte de bloeddruk normaal of subnormaal is, bij 20% verhoogd.

GUTMAN (1932) mat de bloeddruk bij 300 astmapatienten in het vrije interval (uitgesloten werden patienten met hartafwijkingen of chronische nephritis). Hij vond hierbij in het algemeen normale waarden, alleen in de oudere leeftijdsgroep was de gemiddelde bloeddruk wat hoger dan bij de controlegroep (de bron van deze controles werd niet duidelijk vermeld). In 6% lagen de waarden onder 100 mm Hg, in 6% boven 150 mm Hg.

SANDBERG (1937) verzamelde de bloeddrukwaarden uit 218 ziekte-gechiedenissen van patienten met astma, bronchitis en emphyseem. Deze bleken vrijwel normaal (geen eigen controlegroep). Van de 15 gevallen waarbij de bloeddruk boven 150 mm Hg was, waren 3 gevallen met renale complicaties, verder betrof het oude personen.

JÄRVINEN (1951) onderzocht de bloeddruk bij 528 astmapatienten (355 vrouwen, 173 mannen) zonder nier- of primaire hartziekten. Hij sloot hierbij de waarden tijdens het ergste astmastadium uit daar tijdens een aanval de bloeddruk meestal stijgt. Vergelijking met in de literatuur aangegeven normaalwaarden (Symonds) toonde voor de jonge leeftijdsgroepen geen verschillen, bij de oudere astmapatienten (boven 40 jaar) lagen de gemiddelde waarden wat hoger. In 4% van de gevallen was de systolische bloeddruk boven 200 mm Hg, in 2% was deze onder 100 mm Hg.

QUARLES VAN UFFORD (1952a) zag bij zijn astmapatienten wat vaker een verlaagde bloeddruk dan bij zijn controlepersonen (respectievelijk 40-50% tegen 21-25% van het aantal onderzochte personen).

ALERS (1955) die de bloeddruk bij 60 mannelijke astmapatienten vergeleek met een overeenkomstige controlegroep vond bij de eersten wat vaker waarden van 115 mm Hg systolisch of lager.

Een *conclusie* over de bloeddruk bij astmapatienten is uit deze gegevens moeilijk te trekken. Wel lijken over het algemeen normale tot subnormale waarden te worden gevonden, terwijl de frequentie van hypertensie niet hoog lijkt.

### A 3. Suikerstofwisseling

BRAY (1937) vermeldde reeds een tendens tot hypoglycaemie bij astmapatienten en bloedsuikerbelastingcurves zoals die bij Addison-patienten worden gezien.

ERICKSSON-LIHR (1951) deed bij 87 astmapatienten een insulinetolerantie-test (0,1 E insuline/kg lichaamsgewicht intraveneus) en vond hierop een snelle en sterke daling van het bloedsuikergehalte, hetgeen vaak gepaard ging met klinische verschijnselen. De gevonden curves

kwamen vrijwel overeen met die welke door Kappert bij Addison-patienten werden gevonden. De eveneens aan Kappert ontleende normale curve toonde een veel geringere daling. Het is echter de vraag of het juist is eigen curven te vergelijken met die welke door anderen worden gevonden. Bovendien werden geen proefomstandigheden vermeld.

ISRAELS (1952) deed dezelfde insulinetolerantietest bij 10 astmapatienten en 12 vergelijkbare controles onder dezelfde omstandigheden. Hij vond weliswaar bij de astmatici een sterkere daling, doch het verschil met de daling bij normalen was niet significant.

QUARLES VAN UFFORD (1952b) vond bij zijn astmapatienten in ongeveer gelijke verhoudingen normale, te lage en te hoge bloedsuikerbelastingcurven.

#### *A 4. Het voorkomen van diabetes mellitus bij astmapatienten*

Veelal wordt aangegeven dat astma en diabetes zelden samen voorkomen.

SWERN & TRENTON (1931) vonden onder 4000 patienten met allergische ziekten slechts 6 diabetespatienten.

PEIPERS (1933) nam bij 547 astmapatienten 3 maal tevens diabetes waar, ISRAELS (1952) op 300 astmapatienten 2 maal. Goltman zag bij 100 patienten met ernstige astma 5 gevallen van diabetes.

Omgekeerd vond KÖNIG (1935) onder 1240 diabetici slechts 3 astmapatienten, JOSLIN (1937) op 7000 diabetici 6.

JÄRVINEN (1950) zag bij 563 astmapatienten 5 maal tevens diabetes, op 748 controlepersonen met andere ziekten was dit 4 maal het geval. Omgekeerd kwamen dezelfde 5 astmapatienten voor op 766 diabetici. Op de gemiddelde bevolking van Helsinki zou astma in  $\frac{1}{2}\%$  (!?) voorkomen. Hij concludeerde dat astma en diabetes mellitus samen even vaak voorkomen als uit hun frequentie in de algemene bevolking kan worden verwacht. Helemaal zuiver lijkt deze benadering echter niet daar immers de 5 patienten met beide ziekten een dubbele kans hadden in de waarnemingsreeks te worden opgenomen. Bij de 5 patienten waarbij astma en diabetes samen voorkwamen was de diabetes begonnen na het 40e jaar en het astma tussen 32 en 51 jaar (en was van het continue type). In 4 gevallen bestond het astma voordat de diabetes manifest werd, in 2 hiervan veranderde het astma paroxysmaal in een licht continue beeld, in beide andere gevallen nam het astma in ernst toe.

*Samenvattend* kan een lichte stoornis in de koolhydraatstofwisseling bij astmapatienten en een wat minder vaak samen voorkomen van astma en diabetes niet uitgesloten worden. Dit kan misschien teruggevoerd worden op een lichte glucocorticoïde insufficiëntie.

### *B 1. Robinson-Power-Kepler-test*

Dit is, zoals bekend, een bijnierschorsfunctie-proef die voornamelijk betrekking heeft op de invloed van de bijnierschors op de water- en zouthuishouding.

ERICKSSON-LIHR (1951) deed deze test bij 127 astmapatienten en vond bij de kinderen in 14,9% en bij de volwassenen in 13,2% een stoornis.

ALERS (1955) vond bij 60 normale mannen steeds een negatieve test, bij 61 astmapatienten in 11 gevallen een gestoorde.

### *B 2. Reactie van de eosinophiele leucocyten op ACTH (Thorn-test I)*

De Thorn-test I berust op het feit dat bij een intacte bijnierschorsfunctie de eosinophiele leucocyten in het perifere bloed dalen door een uitstorting van glucocorticoiden in het bloed ten gevolge van een ACTH-injectie. Normaal treedt na i.m. injectie van 25 mg ACTH een daling van 50% of meer op (THORN c.s. 1948). Mogelijk is hierbij de uitgangswaarde van de eosinophiele leucocyten van betekenis, Thorn maant tot voorzichtigheid in de beoordeling wanneer de uitgangswaarde hoog is. Volgens DE JONGE (1953) is het van belang de test onder zorgvuldig in acht te nemen standaardcondities uit te voeren.

Alleen ERICKSSON-LIHR c.s. (1949) vonden bij astmapatienten slechts een daling van 33% tegen 80% bij normale controlepersonen. TURIAF & MARLAND (1951), DE JONGE c.s. (1953) en ALERS (1955) daarentegen vonden een daling van meer dan 50% bij al hun astmapatienten.

### *B 2b. Reactie van de eosinophiele leucocyten op adrenaline (Thorn-test II)*

Deze test werd oorspronkelijk beschreven door RECANI c.s. (1950) als een test voor de functie van het gehele hypofyse-bijnierschorssysteem. Ook hierbij werd een daling van de eosinophiele leucocyten in het bloed tot 50% of minder van de uitgangswaarde na injectie van 0,3 mg adrenaline s.c. als maatstaf voor een intacte functie aangenomen. De oorspronkelijke veronderstelling dat een intact hypofyse-bijnierschorssysteem voor deze reactie noodzakelijk is bleek later onjuist (o.a. BEST c.s. 1951, JORDAN 1951). MUERCKE c.s. (1952) zagen bij 5 mannen met bilaterale orchidectomie en adrenalectomie, die op een onderhoudsdosering met cortison stonden geen reactie van de eosinofielen op ACTH, wel op adrenaline. 5 Addison-patienten reageerden voor behandeling met cortison op ACTH noch op adrenaline, tijdens cortisonbehandeling trad eveneens geen reactie na ACTH op, wel bij 3 van de 5 patienten op adrenaline. Een dergelijk effect werd ook in het dierexperiment waargenomen (SPEIRS & SULLIVAN 1953, SWINGLE c.s. 1955). Tenslotte toonden bijnierschorsormoonbepalingen in bloed en urine geen duidelijk effect na adrenaline-injectie (KELLEY c.s. 1952, SANDBERG c.s. 1953, BLISS c.s. 1954).

Waarschijnlijk heeft de adrenaline als zodanig dus een eosinopenisch effect mits een zekere corticosteroidspiegel aanwezig is (MUERCKE c.s. 1953), hetgeen

dus overeenkomt met de theorie van de 'permissive action' van de corticosteroïden, zoals o.a. door INGLE (1951) naar voren is gebracht (zie ook blz. 135).

CAPUANI & CLERICI (1952) vonden bij 10 astmapatienten in 8 gevallen een daling van de eosinophiele leucocyten van meer dan 50%, de beide anderen daalden 44-49%.

DE JONGE c.s. (1953) zagen bij 10 normale personen een daling van 63,5% na 4 uur, bij 23 astmatici van 39%. Terwijl alle normalen meer dan 50% daalden, was dit slechts bij 8 van de 23 astmapatienten het geval. De absolute daling toonde zowel bij de controlepersonen als bij astmatici een verband met de uitgangswaarde. Bij de astmatici, die allen een veel hogere uitgangswaarde hadden, bleek de absolute daling sterker, dan bij de normalen.

ALERS (1955) bestudeerde het effect van adrenaline bij 71 astmapatienten en 60 vergelijkbare controlepersonen. Bij deze laatsten daalden de eosinofielen met gemiddeld 55%, bij de astmatici met 40%. Bij 9 controlepersonen was de daling minder dan 50%, bij 5 astmapatienten trad een stijging op (paradoxe reactie), bij 43 was de daling minder dan 50%.

Alers kon de bevinding van De Jonge c.s., dat astmatici in staat zijn om na een adrenaline-injectie meer eosinofielen per mm<sup>3</sup> bloed te elimineren, niet bevestigen. Dit berust op het feit, dat hij ook normalen had met een hoge aanvangs-eosinophilie, waarbij dus eveneens een in absolute waarde groot aantal eos werden verwijderd. Immers ook zijn getallen toonden een duidelijke correlatie tussen de beginwaarde en de absolute daling. De absolute daling was bij overeenkomstige groepen bij de astmatici doorgaans kleiner dan bij de controles.

*Conclusie:* Uit beide studies blijkt dus, dat de percentuele daling bij astmatici geringer is dan bij de controlepersonen. De absolute daling is bij astmapatienten echter in het algemeen groter doch dit kan samenhangen met de hogere uitgangswaarden. Uit de getallen van Alers lijkt het echter dat bij astmapatienten met uitgangswaarden in de zelfde grootte orde als bij controlepersonen de absolute daling iets kleiner is dan bij de normalen.

#### B 2c. Reactie van de eosinophiele leucocyten op een histamine-injectie

HALPERN & BENOS (1951a) vonden bij ratten een daling van de eosinophiele leucocyten in het bloed na een histamine-injectie. Deze bleef uit bij bijnierloze ratten. De aanwezigheid van het bijnierrmorg is volgens CORDON (1950) niet essentieel voor het eosinopenisch effect van histamine. Hypophyseloze dieren toonden geen eosinopenie na een histamine-injectie (HALPERN & BENOS 1951b).

Ook bij de mens vonden HALPERN & BENOS (1951a) een daling, ge-

middeld 55%, van de eosinophile leucocyten na injectie van 1 mg histamine.

ALERS (1955) en ANDERSSON (1956) vergeleken beide het effect van 0,5 mg histamine (respectievelijk intramusculair en subcutaan ingespoten) bij normale personen en astmapatienten. Alers, die zijn waarnemingen gedurende 4 uur, om het uur deed, vond bij 22 normalen een daling van gemiddeld 33% (na 3 uur maximaal). Van de 30 astmapatienten toonden 26 eveneens een daling van gemiddeld 34%, 4 anderen stegen 9-69%.

Daar hierbij tevens het dagritme van de eosinofielen een rol hebben gespeeld (zie ook de curves met fysiologisch zout bij De Jonge c.s.; zelf deed Alers geen controles met een placebo), was het effect dus maar gering.

Heel andere resultaten vond Andersson, die zijn tellingen direct voor de histamine-injectie en 15 minuten later verrichtte. Bij de 50 normalen toonden 34 een daling, 12 een stijging van het aantal eosinofielen (de beginwaarden lagen vrijwel alle onder 300/mm<sup>3</sup>). Daarentegen toonden 44 van de 50 astmatici een min of meer uitgesproken stijging, 6 een lichte daling.

Andersson gaf hierbij aan, dat een beginwaarde van de eosinofielen van 200 of meer en een verandering na histamine tot 5% en hogere waarden, een sterke aanwijzing vormen voor het bestaan van een allergisch astma.

Uiteraard is de na 15 minuten optredende reactie van de eosinophileleucocyten niet te beschouwen als een bijnierfunctieproef. Mogelijk speelt hier een verdelings- of een eosinotactisch effect een rol.

#### B 2d. Reactie van de eosinophile leucocyten op andere prikkels

DE JONGE c.s. (1953) gingen de reactie na op een injectie van 1 cc van een zwavel-olie suspensie intramusculair. Deze injectie veroorzaakt bij de proefpersoon een koortsreactie en lokaal een aseptische ontsteking. Na 24 uur bleek het aantal eosinophile leucocyten bij 9 controlepersonen met 73,1% verminderd, bij 10 astmapatienten met 55,5%. De absolute daling van de gehele controlegroep (beginwaarde 218/mm<sup>3</sup>) was gemiddeld 151/mm<sup>3</sup>, bij de astmapatienten (beginwaarde 412/mm<sup>3</sup>) groter, namelijk 229/mm<sup>3</sup>. De astmapatienten met lage beginwaarde en de normalen met hoge beginwaarde, beide in dezelfde orde van grootte, toonden een gelijke daling.

ALERS (1955) volgde het gedrag van de eosinophile leucocyten na een kortdurende zware lichamelijke inspanning. Bij 23 van de 30 normale mannen daalde het aantal eosinofielen met gemiddeld 28%, bij 5 trad een stijging op. Bij 26 van de 33 astmapatienten trad eveneens een daling op met gemiddeld 30%, bij 5 een stijging.



*Conclusie:* De beoordeling van de reactie van de eosinophile leucocyten wordt bemoeilijkt door het verschil in uitgangswaarden tussen normalen en astmatici. Desondanks treedt na een ACTH-injectie bij de astmapatienten een voldoende daling op, ook percentueel. De reactie op een zwavel-olie-injectie en op lichamelijke inspanning lijkt eveneens adaequaat.

De reactie op adrenaline, die dus waarschijnlijk niet als een bijnierschorsproef mag worden opgevat, lijkt bij astmapatienten wat minder sterk dan bij normalen. Over het effect van histamine is geen gefundeerd oordeel te geven, waarschijnlijk spelen hierbij meerdere factoren een rol (verdelingseffect, eosinotactisch effect, reactieve adrenaline-uitstorting, bijnierschorsprikkeling?).

### *C 1. Hormoonbepalingen in de urine*

- a. biologisch actieve bijnierschorshormonen
- b. neutrale 17-oxo(=keto)steroiden
- c. reducerende steroiden
- d. formaldehydogene steroiden
- e. 11-oxy, 17-oxo(=keto)steroiden
- f. 17-oxo(=keto)gene steroiden bepaald volgens Norynberski c.s.
- g. 17-hydroxycorticosteroiden bepaald met de phenylhydrazine zwavelzuurreactie (Porter & Silber).

#### a. Biologisch actieve bijnierschorshormonen

ERIKSSON-LIHR (1951) nam bij 6 van de 7 kinderen en bij 6 van de 10 volwassen astmapatienten een subnormale uitscheiding van biologisch actieve glycocorticoiden waar.

Venning c.s. vermeldten reeds in 1951 een verminderde uitscheiding van leverglycogeen-test actieve steroiden bij 12 astma- en een aantal reumapatienten (methode VENNING c.s. 1946). Samen met ROSE en FYLES (1955) publiceerden ze hierover een meer uitgebreide studie bij 90 controlepersonen en 58 astmapatienten 'whose symptoms were persistent and difficult to control'. Het verschil tussen de astmapatienten en de controlepersonen was in de tweede publikatie minder duidelijk dan in de eerste, speciaal bij de vrouwelijke patienten. Maar vooral bij de patienten met een ernstig 'intrinsic' astma was de uitscheiding verlaagd.

#### b. Uitscheiding neutrale 17-oxo(=keto)steroiden

Het eerste gerichte onderzoek hierover werd gedaan door ERICKSSON-LIHR c.s. (1949). Dit betrof 24 patienten met allergische ziekten (9 vrouwen, 15 mannen) waarvan 19 astmapatienten, de meeste beneden

15 jaar. De verkregen resultaten werden vergeleken met de waarden die HAMBURGER (1948) bij normalen vond. Hun conclusie, dat 1 man en 5 kinderen een te lage uitscheiding hadden is zeer aanvechtbaar, o.a. omdat de meeste hiervan nog lagen binnen de spreiding die Hamburger bij de normalen vond (zie ook ISRAELS 1952). Bovendien is het zeer de vraag of het juist is om de gevonden gegevens zonder meer te vergelijken met die welke in een ander laboratorium en in een andere streek werden verkregen (zie o.a. SIEGEL c.s. 1956), al waren de methoden hier dezelfde (Callow).

HIOCO & SAMTER (1950) vergeleken 22 astmapatienten (meest met aantoonbare allergie), 14 vrouwen en 8 mannen, met 10 normalen. Ze vermeldde hierbij geen leeftijd en bij de controlepersonen geen geslacht. Bij 18 van de patienten en 8 van de normalen werd de uitscheiding van 17-oxosteroiden volgens Cahen & Salter bepaald. Ze vonden hierbij geen significante verschillen, al lag de gemiddelde uitscheiding bij de astmapatienten wat lager dan bij de normalen.

HARVIER c.s. (1950) beschreven 9 astmapatienten, 18-59 jaar oud, waarvan 6 vrouwen en 3 mannen. De 17-oxosteroid-uitscheiding varieerde van 1,85-8 mg/24 uur en zou steeds te laag geweest zijn. De methode en normaalwaarden werden niet aangegeven.

VENNING c.s. (1951) vonden bij 12 astmapatienten de uitscheiding van 17-oxosteroiden (bepaald volgens Callow) lager dan bij 30 normalen. Ze vermeldde in de tekst alleen de waarden voor de astmapatienten, nl. voor de mannen gemiddeld 5,8 voor de vrouwen 3,4 mg/24 uur (hetgeen lager is dan uit de figuur valt af te leiden). Verder gaven ze alleen figuren weer waaruit voor de normale mannen een gemiddelde waarde van ca. 11,5 voor de vrouwen van ca. 9 mg/24 uur naar voren komt. Bij navraag (ISRAELS 1952) bleek dat de 12 astmapatienten bestonden uit 6 mannen van 29-55 jaar en 6 vrouwen van 18-54 jaar en dat de 30 normalen 20-50 jaar oud waren. Ook bij patienten met reumatoïde arthritis vonden Venning c.s. een verlaagde uitscheiding van 17-oxosteroiden.

ISRAELS (1952) deed een uitvoerig onderzoek bij 80 astmapatienten, waarbij de hormoonbepalingen werden verricht door Dingemanse volgens haar eigen methode. Hij vatte hierbij het begrip 'astma' zo ruim mogelijk op. In het algemeen werd iedere patient als 'astmapatient' beschouwd, die benauwdheid als hoofdklacht had en wiens benauwdheid niet op andere wijze kon worden verklaard. Deze omschrijving komt dus vrijwel overeen met die, welke in hoofdstuk II werd gegeven voor het begrip 'CARA(astma)'. Uit deze studie kwamen duidelijke verschillen tussen astmapatienten en normale personen naar voren en tevens dat deze verschillen afhankelijk waren van de leeftijd en van al of niet bestaan van een bacterieel luchtweginfect.

In de groep ongeïnfecteerde astmapatienten vond Israels:

13 mannen 20-45 jaar	significant lagere 17-oxosteroid-uitscheiding dan
mannen boven 45 jaar	geen controlepersonen [normalen]
12 vrouwen 20-40 jaar	significant lagere 17-oxosteroid-uitscheiding
15 vrouwen 40-50 jaar	geen significante verschillen met normalen
14 vrouwen 50-60 jaar	significant hogere uitscheiding van 17-oxosteroiden

Bij een groep mannelijke astmapatienten bleek geen duidelijke invloed aantoonbaar van het verrichten van arbeid of normaal rondlopen vergeleken met volledige bedrust.

Astmapatienten met een aantoonbaar luchtweginfect (meestal haemophilus influenzae) bleken een hogere uitscheiding van 17-oxosteroiden te hebben, die bij deze patienten in dezelfde orde van grootte lag als bij de normale controlepersonen van dezelfde leeftijd. Na bestrijding van het luchtweginfect werden weer lagere waarden gevonden (statistisch significant). Waarschijnlijk moet de stijging gezien worden als een gevolg van de stress veroorzaakt door het infect.

Het was uiteraard van betekenis te weten welke metaboliëten te weinig werden uitgescheiden, die afkomstig van de corticoiden of die van de androgenen. Om een indruk hierover te krijgen werd van een aantal patienten de 17-oxosteroid-uitscheiding gefractionneerd bepaald door Dingemanse en Huis in't Veld. Van de patienten met zeer lage 17-oxosteroid-uitscheiding kan reeds van tevoren worden aangenomen dat beide groepen metaboliëten in te geringe mate werden uitgescheiden. Ook van een aantal andere patienten bleek na fractionnering zowel de uitscheiding van de metaboliëten van corticoiden als die van de androgenen verminderd, al was het aantal bepalingen vooral in de leeftijdsgroep tussen 20 en 40 jaar maar klein.

ALERS (1955) betrok in zijn proefschrift eveneens de 17-oxosteroid-uitscheiding. Hij ging deze na bij 66 astmapatienten en 67 normale personen, alleen mannen, voornamelijk in de leeftijd van 16-26 jaar. Hij maakte hierbij geen onderscheid tussen geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde astmapatienten „daar slechts 5 patienten een geringe bronchusinfectie hadden”. Ook hier toonden de astmatici duidelijk lagere uitscheidingswaarden dan de normalen. Dit gold zowel voor de jonge leeftijdsgroep (16-26 jaar) als voor de ouderen, al was het aantal bepalingen bij de laatsten maar zeer klein.

PYLLKÖ (1955) daarentegen zag bij 33 patienten met astma bronchiale en „chronische bronchitis met astmatische symptomen” de meeste waarden binnen de spreidingsbreedte die Hamburger aangaf. Hij gebruikte echter een andere methode dan Hamburger (Drekter, gemodificeerd volgens Kinnunen c.s.) en gaf geen informatie over de aanwezigheid van luchtweginfecties, hetgeen de waarde van deze studie zeer twijfelachtig maakt.

Andere resultaten beschreef DAVIES (1956) die 26 vrouwelijke en 10 manlijke astmapatienten onderzocht. Het waren alle patienten

met ernstig of matig ernstig „intrinsic astma, i.e. astma in which infective and psychological factors are the important ones in producing symptoms”. Helaas gaf ook hij geen informatie over het al dan niet aanwezig zijn van een manifest luchtweginfect. De urine werd verzameld binnen 48 uur na opname in de kliniek (in 33 gevallen betrof het een acute opname). De gemiddelde uitscheiding van de 10 mannen (25-72 jaar oud) lag beneden de normale spreiding; slechts 2 van de 10 patienten hadden normale waarden. De gehele groep vrouwelijke patienten (14-72 jaar oud) lag gemiddeld binnen de normale spreiding. Indien we deze groep echter verdelen naar leeftijd komt een beeld naar voren dat aan de resultaten van Israëls doet denken, met name lagen de vrouwen tussen 15 en 35 jaar laag, die boven 55 jaar relatief vrij hoog. Uiteraard is dit slechts een indruk (gebaseerd op een leeftijdsverdeling zoals Hamburger die gaf) daar Davies geen gespecificeerde normaalwaarden gaf. Er bestond geen verschil tussen de ernstige en matig ernstige patienten.

LEMON c.s. (1958) bepaalde naast de 17-oxosteroid-uitscheiding ook die van androsteron- en aetiocholanolon glucuronide volgens Rubin. Alle 3 waren verlaagd, zowel bij de mannen als bij de vrouwen (beide in de leeftijd van ca. 20-50 jaar). De verlaging van de 17-oxosteroid-uitscheiding was significant, die van het androsteron en aetiocholanolon niet, doch het aantal bepalingen hiervan was maar gering. De resultaten bij patienten met ernstig en met licht astma waren vrijwel gelijk. Hooikoortspatienten hadden een normale uitscheiding.

ROSA c.s. (1960) betrokken in hun studie 20 vrouwelijke patienten (leeftijd 20-30 jaar) en 20 manlijke (leeftijd 20-40 jaar) allen met matige tot ernstige astma-aanvallen, die ten minste 15 dagen vrij waren van klachten. Ze hadden hiernaast 40 controlepersonen van overeenkomstig geslacht en leeftijd. De 17-oxosteroid-uitscheiding, bepaald volgens een gemodificeerde Dreker-methode, bleken voor beide groepen gelijk. Bij 10 patienten werden astma-aanvallen opgewekt door 3-5 dd. een inhalatie met antigeen of histamine. De 17-oxosteroid-uitscheiding toonde hierop een 'small but constant drop'.

KASS & APPLEBY (1960) vergeleken 52 astmapatienten, 15-65 jaar oud (zonder vermelding van klinische gegevens of geslacht) met 19 controlepatienten lijdende aan inactieve longtuberculose (ook zonder nadere gegevens). Ze vonden tussen beide groepen geen verschillen. Ook hadden de astmapatienten, die met bijnierschorssteroiden werden behandeld, een normale uitscheiding. Enige terughoudendheid in de beoordeling lijkt hier, mede door de onvoldoende gegevens, niet misplaatst.

Tenslotte willen we hier de in dit kader passende gegevens van VACCAREZZA (1961) vermelden. Hij onderzocht 22 astmapatienten, gelijk over beide geslachten verdeeld, in de leeftijd van 18-63 jaar.

Het astma was van 'definitely allergic origin'. Zeven patienten waren symptoomvrij, 10 hadden lichte, 5 ernstige klachten. Of hiervan patienten met een luchtweginfect waren is uit de gegevens niet na te gaan. De uitscheiding van 17-oxosteroiden was zowel bij de mannen als bij de vrouwen lager dan die welke in het betreffende laboratorium bij normale personen waren gevonden. Een correlatie met de ernst van de symptomen was niet aanwezig. Een eigen controleonderzoek bij een groep normale personen onder geheel gelijke omstandigheden werd niet verricht.

*c. De reducerende steroïden* werden volgens de methode van HEARD, SOBEL & VENNING (1946) bepaald door ERICKSSON-LIHR (1952) bij 10 kinderen en 15 volwassenen met allergische ziekten (waarvan respectievelijk 8 en 11 astmapatienten). In de meeste gevallen was de uitscheiding duidelijk verlaagd. Ze verleende haar normaalwaarden echter aan de publikatie van Heard c.s., hetgeen haar gegevens sterk aan bewijskracht deed inboeten. De methode is bovendien weinig specifiek.

*d. Formaldehydogene steroïden.* Deze werden bepaald in de reeds eerder vermelde studie van HIOCO & SAMTER (1950), VENNING c.s. (1951) en ALERS (1955). Terwijl Hioco & Samter geen duidelijk verschil zagen tussen hun astmapatienten en normale personen (methode Daughaday) was dit wel het geval bij Venning c.s. (geen methode vermeld) die bij hun astmapatienten lagere waarden vonden.

Huis in 't Veld bepaalde voor Alers de steroïden eveneens volgens Daughaday. Bij 65 astmapatienten bedroeg de uitscheiding 0,19-2,43 mg/24 uur. Voor normale mannen gaf Huis in 't Veld 0,5-1,5 mg/24 uur aan. 15 Astmapatienten hadden een uitscheiding van minder dan 0,5 mg/24 uur.

Een conclusie is uit deze gegevens niet te trekken. Het betreft bovendien een vrij grove methode.

*e. De 11-oxo-17-oxo(=keto)steroid-uitscheiding* bepaald volgens WOTIZ c.s. (1957) door LEMON c.s. (1958) toonde zowel bij patienten met licht als met ernstig astma misschien enige, doch zeker geen significante vermindering. Het aantal bepalingen was echter maar klein.

*f. De uitscheiding van de 17-oxo(=keto)gene steroïden*, bepaald volgens GIBSON & NORBYMSKI (1954) was volgens DAVIES (1956) bij 6 van de 10 astmatische mannen en bij 6 van de 26 astmatische vrouwen beneden normaal. Het groepsgemiddelde viel bij de mannen juist onder de normale spreidingsbreedte, bij de vrouwen er binnen. Er bestond geen duidelijk verschil tussen de patienten met licht en met ernstig astma. Voor verdere gegevens betreffende de patienten zie boven bij

de bespreking van de gegevens over de uitscheiding van 17-oxosteroiden van dezelfde auteur.

*g. 17-Hydroxycorticosteroiden* (Porter & Silber chromogenen). De meest uitvoerige publikatie hieromtrent is die van PELSER & GROEN (1958). Zij vergeleken allereerst de uitscheiding van de 17-hydroxycorticosteroiden, bepaald volgens REDDY c.s. (1952) in de modificatie van BROWN (1955) bij 3 astmapatienten (19, 35 en 50 jaar oud) en 5 controlepersonen (27 tot 52 jaar oud). De uitscheiding bij de astmatici was  $5,1 \pm 2,4$  mg/24 uur, bij de normalen  $7,0 \pm 3,33$  mg/24 uur. Het verschil was dus niet groot, maar door het grote aantal bepalingen (vele bij eenzelfde persoon!) wel significant.

Ook werd nagegaan of er een correlatie bestond tussen de ernst van de astmatische benauwdheid en de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding. Hierbij werd gebruik gemaakt van een eigen schema om de graad van benauwdheid te coderen van 0-5. Twee patienten werden over geruime tijd gevolgd. Terwijl de astmagraad wisselde van 0-5 bleef de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden vrijwel constant. Vervolging van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding bij een aantal patienten, die gedurende enige tijd wegens de ernst van hun klachten met ACTH werden behandeld, toonde geen verband tussen de ernst van benauwdheid en de, uiteraard sterk wisselende, hormoonuitscheiding. Wel bleek in een andere groep dat patienten die een ernstige graad van benauwdheid hadden met een luchtweginfectie een duidelijk hogere uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden vertoonden. Tenslotte gingen genoemde auteurs de invloed na van bepaalde emoties op de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden. Hoewel de uitscheiding tijdens perioden van agressiviteit, voldoening e.d. in het algemeen hoger was dan tijdens teleurstelling en onzekerheid, wilden ze zich voorlopig hieromtrent van verdere conclusies onthouden.

KASS & APPLEBY (1960) vonden geen significante verschillen tussen hun controlepersonen (patienten met inactieve tuberculose) en astmapatienten, al dan niet met corticosteroiden behandeld. De waarde van hun studie werd echter reeds op bladzijde 154 in twijfel getrokken.

In hun reeds eerder aangehaalde publikatie beschreven ROSA c.s. (1960) bij hun astmapatienten, die ten minste 15 dagen vrij waren van aanvallen, een significant lagere uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden dan bij verder zo veel mogelijk overeenkomstige controlepersonen. Deze uitscheiding nam bovendien verder af bij 8 van de 10 astmapatienten bij wie de astma-aanvallen werden geprovoceerd door 5 maal per dag een histamine- of antigeen-inhalatie.

Ook ŠPÁNÁŘ c.s. (1961) meenden uit hun gegevens een verminderde uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden te kunnen concluderen bij hun patienten „en état presque constant de crise”. Verdere klinische

gegevens ontbreken in hun publikatie. De resultaten bij de astmapatienten werden alleen in figuren weergegeven en vielen veelal beneden de normaalwaarden welke in de tekst vermeld werden. Toediening van 1 maal per dag 250  $\gamma$  histamine intracutaan gedurende 3 dagen gaf naast een verergering van de klachten een duidelijke afname van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding. Gelijktijdige toediening van ACTH en histamine gaf een stijging zoals met ACTH alleen. Op grond hiervan namen de schrijvers aan dat het histamine een remmende invloed had op de ACTH-produktie in de hypofyse.

VACCAREZZA (1961) vond in zijn reeds eerder vermelde studie bij zijn astmapatienten een uitscheiding die overeenkwam met de normaalwaarden van het laboratorium.

Ook SJAASTAD c.s. (1962) vonden bij 15 manlijke patienten met chronische hoest, sputumproduktie, dyspnoe d'effort een „clinical findings of obstructive airway disease” dezelfde uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden als bij een serie controlepersonen. Alle patienten waren in een 'rustige fase', met name zonder 'recidiverend acuut infect'. Gegevens over sputumonderzoek, bloedbezinking e.d. ontbreken.

## *C 2. Hormoonbepalingen in het bloed*

SIEGEL c.s. (1956) bepaalden bij 57 astmatische kinderen (5 maand tot 13 jaar oud) en 32 controlekinderen de 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het plasma volgens NELSON & SAMUELS (1952). Het tijdstip van de bloedafname werd niet vermeld. De graad van het astma werd verdeeld in „asymptomatic, mild, moderate, severe”. Terwijl de spiegel bij de controlekinderen  $4,5 \mu\text{g}\% \pm 0,77 \mu\text{g}\%$  bedroeg, was dit bij kinderen met 'asymptomatic' en 'mild' astma respectievelijk  $3,3 \pm 0,61$  en  $3,6 \pm 0,61$  (geen significant verschil met controles) en bij kinderen met 'moderate' en 'severe' astma respectievelijk  $13,0 \pm 2,01$  en  $18,8 \pm 7,61$ . Helaas ontbreken ook hier gegevens over de aanwezigheid van een luchtweginfectie.

VACCAREZZA (1961) vergeleek zijn bloedspiegels bij astmapatienten, bepaald volgens de methode van Saier, met de normaalwaarden welke o.a. door Silber & Porter en Eik-Nes werden aangegeven. Vergelijking met gegevens, verkregen met andere methoden (ook al zijn het verwante) en uit andere laboratoria is naar onze mening echter onjuist. Uit de hogere bloedwaarden die Vaccarezza vond, kunnen we dan ook geen conclusies trekken.

VERSTRAETEN (1961) vond bij 6 vrouwen tijdens een astmacrisis (waarvan hij de aard niet verder vermeldde) in 3 gevallen sterk verhoogde bloedspiegels, bepaald volgens Peterson c.s. Ook de 3 andere lagen boven de controlewaarden, welke laatste hij overigens niet nader

aangaf. Zes weken na het staken van de behandeling met corticosteroiden werden op hetzelfde moment van de dag als tijdens de aanval controlebepalingen gedaan, die alle veel lager uitvielen.

Tenslotte vonden SJAASTAD c.s. (1962) in hun reeds eerder vermelde studie bij patienten met chronische benauwdheid en hoesten in een rustige fase geheel normale bloedspiegels, bepaald volgens Peterson c.s. Dit gold zowel voor de waarden om 8 uur 's morgens, als voor de gemiddelde dagspiegel.

### *C 3. Reactie van de hormoonspiegels op bijnierschorsprikkeling*

*a. Reactie op ACTH.* De uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden steeg bij de bovenvermelde onderzoeken van KASS & APPLEBY (1960) na 20 E ACTH in een 8-uurs infuus en van ROSA c.s. (1960) na 10 E langwerkend ACTH op normale wijze. In beide gevallen was dus ook de ongestimuleerde uitscheiding van 17-oxosteroiden normaal. VACCAREZZA (1961) daarentegen vond geen stijging na 40 E ACTH-Zink (ongestimuleerde uitscheiding te laag).

De uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden (Porter & Silber) toonde volgens ROSA c.s. (1960) een normale stijging, terwijl ook ŠPĀNÁR c.s. (1961) een toename vonden (geen controlewaarnemingen). VACCAREZZA (1961), die in tegenstelling tot de beide bovenvermelde groepen waarnemers normale uitgangswaarden vond, zag wel een stijging, doch iets minder dan voor zijn laboratorium als normaal werd aangegeven. Ook de bloedspiegel van 17-hydroxycorticosteroiden zou bij VACCAREZZA (1961) onvoldoende gereageerd hebben. Zijn waarnemingen na 24 uur zijn echter veel te laat gedaan, terwijl hij na 8 uur slechts 3 waarnemingen vermeldde. SJAASTAD c.s. (1962) daarentegen vonden een volkomen normale reactie na een intraveneus infuus van 25 E ACTH gedurende 6 uur.

*b. Reactie op een aspecifieke prikkel.* ENGEL c.s. (1958) vergeleken de reactie op 0,2  $\mu$ g Pyrexal intraveneus, beoordeeld naar de stijging van de 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed, bepaald volgens Porter & Silber. Ze deden dit onderzoek 's middags (begin om 14 uur) wanneer de endogene steroidproduktie als gering beschouwd werd. Drie uur na de injectie was de bloedspiegel maximaal. De 5 onderzochte astmapatienten reageerden vrijwel even sterk als de controlepersonen, namelijk met een stijging van respectievelijk 19,8 en 22,9  $\mu$ g%.

Verder willen we in dit verband de aandacht nogmaals vestigen op de reeds bovenvermelde waarnemingen van ISRAELS (1952), die tijdens een luchtweginfectie een toename van de uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden zag en van ROSA c.s. (1960) en ŠPĀNÁR c.s. (1961), die een daling van de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden vonden na histamine of antigeen, respectievelijk histamineprovocatie.



#### *D. Stofwisseling van de corticosteroiden bij astmapatienten*

Hierover staan ons tot dusver slechts weinig gegevens ter beschikking.

ŠPÁNÁR c.s. (1961) zagen na toediening van 100 mg cortisol intraveneus (8-uurs infuus) in de meeste gevallen maar een geringe toename van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding. Deze was in elk geval duidelijk minder dan bij hun controlegroep, bestaande uit 5 vrouwen met amenorrhoe. Maar ook bij deze controlegroep hadden 3 van de 5 patienten een te lage beginwaarde, zoals uit de weergegeven figuren blijkt.

SJAASTAD c.s. (1962) vonden de halfwaardetijd van cortisol bij astmapatienten gelijk aan die bij controlepersonen. Verder vervolgden zij na toediening van 100 m C met tritium gemerkt cortisol de uitscheiding in de urine van gemerkt cortisol, tetrahydrocortisol en tetrahydrocortison. Ze vonden noch in de snelheid waarmee de gemerkte metabolieten in de urine verschenen noch in hun onderlinge verhouding, verschillen tussen astmapatienten en controlepersonen.

*Conclusie:* Het is niet goed mogelijk uit de tegenstrijdige gegevens, met verschillende methoden verkregen, tot een vastomlijnd oordeel te komen. Dit temeer daar bij vele publikaties belangrijke gegevens als leeftijd, geslacht, aanwezigheid van een manifest luchtweginfectie en in een aantal ook een eigen controleserie, ontbreken. Bovendien zijn vooral de oudere methoden weinig specifiek en ongeschikt voor het aantonen van kleine verschillen, zeker wanneer geen zorgvuldige standaardcondities in acht worden genomen.

De 17-oxo(=keto)steroid-uitscheiding werd meestal verlaagd gevonden, speciaal in de publikaties waarbij aandacht werd besteed aan verschillen van leeftijd en geslacht en wanneer een luchtweginfectie kon worden uitgesloten (o.a. Israels, Alers). De verminderde uitscheiding van 17-oxosteroiden berust waarschijnlijk zowel op een afname van de metabolieten van de corticosteroiden als van de androgenen (Israels, Lemon c.s.). Toch zijn niet alle gegevens hiermee in overeenstemming (o.a. Rosa c.s.), zonder dat uit de gegevens kan worden besloten of één van de bovengenoemde factoren als oorzaak kan worden beschouwd.

Over de uitscheiding van 17-oxo(=keto)gene steroiden volgens Norymberski c.s. staat alleen de publikatie van Davies ter beschikking, welke geen definitieve conclusie toelaat.

De uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden, bepaald met de phenylhydrazine-zwavelzuurreactie (Porter & Silber) werd zowel verlaagd (Pelser & Groen, Rosa c.s., Špánár c.s.) als normaal (Kass & Appleby, Vaccarezza, Sjaastad c.s.) gevonden.

Ook de gegevens over de bloedspiegels van 17-hydroxycorticosteroiden zijn tegenstrijdig, waarschijnlijk voornamelijk omdat de

proefomstandigheden en de klinische gegevens meestal onvoldoende waren. Het meest betrouwbaar lijkt in deze de publikatie van Sjaastad c.s., die dus geheel normale waarden vonden. Gegevens over de corticosteronspiegels ontbreken geheel.

Tenslotte vereisen ook de gegevens over de reactie van de hormoonspiegels op bijnierschorsprikkeling zowel met ACTH als met a-specifieke prikkels nader onderzoek, daar de huidige gegevens geen definitieve conclusie toelaten.

## HOOFDSTUK V

### EIGEN ONDERZOEK

1. motivering
2. proefopzet en proefomstandigheden
3. gebruikte methoden
4. gegevens omtrent patiënten en controlepersonen
5. resultaten.

#### 1. MOTIVERING

Uit de in het vorige hoofdstuk besproken literatuurgegevens kunnen we dus aanwijzingen afleiden voor een invloed van de bijnierschors-hormonen, met name van de glycocorticoiden, op het tot stand komen van de manifestaties van de CARA(astma). In het kort samengesteld zijn deze aanwijzingen:

- het effect van de glucocorticoiden op patho-physiologische mechanismen, die van betekenis kunnen zijn voor het ontstaan van de astmatische verschijnselen,
- de klinische gegevens, die wijzen op een verband tussen veranderingen in het hormonale evenwicht (waarbij zeker voor een belangrijk deel de bijnierschors betrokken is) en het optreden van de genoemde manifestaties,
- de therapeutische resultaten, verkregen door toediening van bijnierschors-hormonen aan patiënten met CARA(astma),
- laboratoriumgegevens die wijzen op een stoornis in de bijnierschors-functie.

Ondanks de genoemde aanwijzingen zijn de resultaten van onderzoeken naar de bijnierschorsfunctie veelal hiermee niet in overeenstemming geweest. Zeker voor een deel kan dit teruggevoerd worden op een onvoldoende proefopstelling, waarbij met name:

- a. onvoldoende aandacht is besteed aan selectie en omschrijving (anamnestische gegevens, gegevens over allergie, hyperreactiviteit, longfuncties) van de 'astma'-patiënten, waarbij met name gegevens over het al dan niet aanwezig zijn van luchtweginfecties vaak ontbreken,
- b. een eigen, adaequate controlegroep vaak ontbreekt,

- c. de proefomstandigheden (o.a. mate van activiteit) bij patienten en controlepersonen niet voldoende zijn gestandaardiseerd,
- d. de invloed van leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht niet in acht is genomen,
- e. vaak geen gegevens vermeld zijn waaruit kan blijken dat lever-, nier- en schildklierfunctie ongestoord zijn.

Een herhaling van de oude proeven, voornamelijk berustend op indirecte bepalingen van metaboliëten van bijnierschorshormonen in de urine, doch waarbij met bovengenoemde bezwaren wordt rekening gehouden, zou op zichzelf dus reeds in aanmerking komen.

Nieuwe mogelijkheden voor het bijnierschorsfunctieonderzoek stellen ons echter bovendien in staat tot een meer direct en meer gedetailleerd onderzoek. Onze aandacht gaat hierbij speciaal uit naar:

1e. bepaling van de hormoonspiegel in het bloed, als maatstaf voor het in de weefsels beschikbare hormoon. Wel dient hierbij rekening gehouden te worden met het feit dat een belangrijk deel hiervan aan eiwit gebonden en waarschijnlijk biologisch inactief is. Bepaling van het ongebonden hormoon levert echter weer nieuwe technische problemen op, zodat dit eerst in aanmerking komt wanneer andere onderzoekingen een afwijking hierbij doen vermoeden. Bepaling van het vrije hormoon in de weefsels zelf en van de gevoeligheid van de cellen onttrekken zich tot dusver aan het onderzoek.

2e. afzonderlijke bepaling van corticosteroiden en cortisol, die beide een (hoewel verschillend sterk) glycocorticoid effect hebben. Wat betreft de invloed op de bovengenoemde pathofysiologische mechanismen verschillen beide echter duidelijk, terwijl van corticosteron in tegenstelling tot cortisol geen therapeutisch effect bekend is. Bovendien bestaan er klinische aanwijzingen voor een op mogelijk 2 variabelen gebaseerd mechanisme. Met name het onafhankelijke gedrag van allergie en hyperreactiviteit en de tegenovergestelde invloed van de leeftijd op deze verschijnselen, zijn niet gemakkelijk zonder een wisselwerking van ten minste 2 factoren te verklaren. Zij zouden bijvoorbeeld op een verschillend gedrag van corticosteron en cortisol kunnen berusten.

3e. de reactiewijze van het hypofysebijnierschorsysteem op verschillende prikkels, hetgeen door middel van hormoonbepalingen in het bloed op nauwkeurige wijze kan geschieden. Dit laatste geldt met name voor de reactie op lichte prikkels, welke voor ons vooral van betekenis is daar de waarschijnlijkheid van een ernstige stoornis in de hypofysebijnierschorsfunctie (Addison) niet groot is, maar de mogelijkheid zeer wel open blijft dat deze patienten op geringe prikkels een afwijkende reactie van het hypofyse-bijnierschorsysteem zouden vertonen.

## 2. PROEFOPZET EN PROEFOMSTANDIGHEDEN

Op grond van de hierboven genoemde overwegingen werd besloten ons onderzoek primair te richten op de bepaling van de corticosteron- en cortisolspiegel in het bloed en wel:

A. in de loop van de dag, door middel van bepalingen om de 4 uur gedurende een etmaal (in verband met de bekende dagschommeling):

A<sub>1</sub> bij ambulante personen

A<sub>2</sub> bij personen tijdens volledige bedrust

B. na prikkeling van het hypofyse-bijnierschorssysteem:

B<sub>1</sub> na een lichte ACTH-prikkel

B<sub>2</sub> na een krachtige ACTH-prikkel

B<sub>3</sub> na een aspecifieke prikkel.

Hiernaast werd, vooral om onze bevindingen te kunnen correleren met de literatuurgegevens, de uitscheiding van de 17-oxosteroiden en de totale 17-oxo(=keto)gene steroïden in de urine bepaald.

Om zoveel mogelijk storende invloeden te vermijden dienden we het onderzoek te verrichten bij personen van dezelfde leeftijd en geslacht. Hierbij beperkten we ons tot mannen tussen 18 en 30 jaar om zo goed mogelijk homogene groepen te krijgen en teneinde de vergelijkbare groepen niet te klein te doen zijn. Bovendien vermeden we op deze wijze de invloed van de vrouwelijke geslachtshormonen (oestrogenen, menstruele cyclus).

*ad A<sub>1</sub>.* Voor dit onderzoek werden, behalve uitsluiting van extra lichamelijke inspanning, geen restricties in acht genomen. Alle patienten en controlepersonen waren in de kliniek opgenomen, liepen overdag rond en kregen normale ziekenhuisvoeding. Door de deelnemende studenten werden geen werkzaamheden verricht. Bloedafname voor hormoonbepaling geschiedde om 20-24-4-8-12-16 uur. Gelijktijdig werd een monster capillair bloed afgenomen voor telling van de eosinophile leucocyten. Na blaaslediging om 20 uur werd gedurende 24 uur urine verzameld voor bepaling van de uitscheiding van 17-oxosteroiden en 17-oxo(=keto)gene steroïden.

*ad A<sub>2</sub>.* Voor deze proef werden zo streng mogelijke rustomstandigheden nagestreefd. De avond voor het begin van de proef gingen de proefpersonen op normale tijd (ca. 20 uur) naar bed en hielden vanaf dit moment gedurende 48 uur strenge bedrust. De volgende avond om 20 uur, dus na 24 uur bedrust, werd begonnen met de eigenlijke proef,

die overigens geheel verliep als onder A<sub>1</sub> vermeld. Er werden geen voedingsrestricties in acht genomen.

*ad B.* Alle *stimuleringsproeven* werden verricht gedurende de periode van minimale eigen bijnierschorsactiviteit, namelijk tussen 16 en 24 uur. Van 12 tot 24 uur hielden de proefpersonen strenge bedrust. Na de maaltijd van 12 uur werd geen voedsel meer gebruikt. Wel was het drinken van water toegestaan.

Voor onze proeven werd gebruik gemaakt van ACTH om de functie van de bijnierschors zelf te testen en van pyrexal® als aspecifieke prikkel voor het testen van het hele hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-systeem.

Het ACTH werd intraveneus toegediend teneinde de mogelijkheid van een verschil in resorptie uit te sluiten. De duur van het infuus werd vastgesteld op 8 uur, op grond van de gegevens van EIK-NES c.s. (1954). Voor alle proefpersonen werd gebruik gemaakt van een sterk gezuiverd preparaat, (Cortrophine®, Organon) afkomstig van één charge (No cmc 1015). De sterkte van dit preparaat werd subcutaan getest. De eenheden waarin de sterkte is uitgedrukt zijn dus zogenaamde subcutane Sayers-eenheden, hetgeen bij dit preparaat overeenkomt met 1/3 intraveneuze eenheid indien het voor intraveneuze toediening wordt gebruikt.

De keuze van het preparaat voor de aspecifieke prikkel deden we op grond van enkele vergelijkende onderzoeken, waarbij bleek dat Pyrexal® in tegenstelling tot enkele andere preparaten een vrij kort durende en bij verschillende personen goed vergelijkbare reactie gaf. Ook hier was al het gebruikte materiaal van één bereiding afkomstig.

*ad B<sub>1</sub>.* Om de reactie op een *lichte* ACTH-stimulering na te gaan werd om 16 uur een infuus aangelegd met 480 ml glucose 5%, waarin 1,6 E ACTH.

Deze dosering werd gekozen op grond van voorbereidende onderzoeken, gebaseerd op literatuurgegevens, waarin bleek dat reeds een kleine hoeveelheid ACTH een bijnierschorsprikkeling geeft (o.a. BLISS c.s. 1954; DI RAIMONDE c.s. 1955). Er werd naar gestreefd een stijging van de bloedspiegels te verkrijgen in dezelfde orde van grootte als die, welke tijdens de normale dagschommeling in de loop van de morgen optreedt. Mocht ons onderzoek van het dagpatroon (A) een verschil in ochtendwaarden opleveren, dan zou deze ACTH-test misschien een aanwijzing kunnen geven over de oorzaak van dit verschil, met name of dit gelegen is in een tekort aan eigen ACTH-productie door de hypofyse dan wel in een onvoldoende reactie van de bijnierschors op dit ACTH.

Op een zo gelijkmatig mogelijke loop van het infuus werd nauwlettend

toegezien, zodat een vrijwel continue prikkel van 0,2 E ACTH per uur werd bereikt.

Bloedafname voor hormoonbepaling geschiedde om 16-20-22-24 uur. Op dezelfde tijdstippen werd het aantal eosinophiele leucocyten in het bloed bepaald. Na blaaslediging werd vanaf 16 uur gedurende 24 uur urine verzameld voor de bepaling van de uitscheiding van 17-oxosteroiden en 17-oxo(=keto)gene steroiden.

*ad B<sub>2</sub>.* De reactie op een krachtige ACTH-prikkeling werd op analoge wijze nagegaan. Alleen bestond het infuus hierbij uit 480 ml glucose 5% waarin 75 E ACTH.

De dosering werd gekozen op grond van literatuurgegevens (o.a. EIK-NES c.s. 1954), waaruit bleek dat een infuus met 25 E ACTH een maximale stimulering van de bijnierschors geeft, terwijl ermee rekening moest worden gehouden dat 1 subcutane eenheid van ons preparaat overeenkwam met  $\frac{1}{3}$  eenheid bij intraveneuze toediening.

Als controle voor de onder B<sub>1</sub> en B<sub>2</sub> vermelde proeven werd tevoren een infuus gegeven met alleen 480 ml glucose 5%.

*ad B<sub>3</sub>.* Onder dezelfde omstandigheden als bij de bovengenoemde proeven werd de reactie nagegaan op een lichte aspecifieke prikkel, namelijk 0,1 E pyrexal®, welke om 16 uur intraveneus werd toegediend.

Deze pyrexaldosering werd gekozen daar hiermee in het voorbereidende onderzoek een subjectief (rillerigheid, malaisegevoelens) en objectief (temperatuurstijging, leucocyten) duidelijk, doch niet hinderlijk werd verkregen. Van een hogere dosering werd temeer afgezien daar ENGEL c.s. (1958) hiermee reeds een onderzoek hadden verricht, onder vrijwel dezelfde omstandigheden als bij ons eigen onderzoek.

#### *Schematisch overzicht*

Proef	onderzoekperiode	bedrust
ambulant dagpatroon	20-20 uur	—
dagpatroon tijdens bedrust	20-20 uur	gedurende deze proef en 24 uur tevoren
glucose controletest	16-24 uur	12-24 uur
ACTH-test I (1,6 E)	16-24 uur	12-24 uur
ACTH-test II (75 E)	16-24 uur	12-24 uur
physiologische zout controletest	16-24 uur	12-24 uur
pyrexal®test (0,1 E i.v.)	16-24 uur	12-24 uur

Vervolgens werd elk uur de lichaamstemperatuur rectaal gemeten. Bloedafname geschiedde om 16-20-22-24 uur. Vanaf 16 uur werd wederom de 24-uurs urine verzameld voor bepaling van de uitscheiding van 17-oxosteroiden en 17-hydroxycorticosteroiden.

Als controle werd op een voorafgaande dag een proef gedaan met alleen 0,5 ml fysiologisch zout intraveneus onder overigens dezelfde omstandigheden.

### 3. GEBRUIKTE METHODEN

*A. Bepaling van het corticosteron- en cortisolgehalte in het bloed.* Hiervoor werd gebruik gemaakt van de methode, uitgewerkt door ARTZ (1961), gebaseerd op de methode van SWEAT (1955), gemodificeerd door MC. LAUGHLIN (1957). In principe bestaat deze methode uit de volgende stappen:

Door middel van venepunctie wordt een monster bloed verkregen van 25-30 ml, onstolbaar gemaakt door 2 druppels heparine. Dit wordt binnen 1 uur afgecentrifugeerd. Tien ml plasma wordt 3 maal uitgeschud met het dubbele volume van een dichloormethaandiethyl ether-ethanol (350-150-5 vol./vol./vol.) mengsel. Dit mengsel is zodanig gekozen dat de organische fase zich zonder centrifugeren ontmengt en kan worden afgescheiden. Het aldus verkregen extract wordt gewassen met een weinig 5% soda-oplossing, vervolgens gefiltreerd, gedroogd op anhydrisch natriumsulfaat en drooggedampt bij 40°C onder een stikstofstroom bij verminderde druk.

Het residu wordt opgenomen in 70% ethanol/water(vol./vol.) waarna 2 maal een vloeistof-vloeistofverdeling volgt tegen het 3-voudige volume petroleumether. Na afzuiging wordt de alcoholische fase als voren drooggedampt. Vervolgens wordt het residu, opgenomen in een kleine hoeveelheid van een vloeistofmengsel bestaande uit 1,65% ethanol in chloroform (vol./vol.), op een silicalgel kolom gebracht. Deze wordt geëluëerd met 80 ml van het genoemde ethanol-chloroform mengsel.

Het eluaat wordt in 3 fracties na respectievelijk 20-50-10 ml opgevangen. Het eerste bevat de aspecifieke fluorogenen, die aan de voorafgaande zuivering ontkomen waren. Het tweede bevat het corticosteron, het derde is een 'lege' controlefractie tussen het corticosteron en het nog volgende cortisol. Hierna wordt de ethanolconcentratie in het elutiemengsel opgevoerd met 1 cc ethanol op 15 ml van het ethanol-chloroformmengsel, waardoor het cortisol uit de kolom geëluëerd wordt in een vierde fractie.

Aan de aldus verkregen 4 fracties wordt een gepaste hoeveelheid ethanol toegevoegd om de totale hoeveelheid voor elke fractie gelijk te maken, benevens 6 ml geconcentreerd zwavelzuur voor de fluoro-



metrische bepaling van het steroid. Na uitschudden en ontmenging wordt in de zwavelzuurfase de fluorescentie gemeten na 10 en na 60 minuten in een Kipp-fluorometer met de 453 m $\mu$  band van een kwikdamplamp als exciterend licht. Een fluoresceïne-oplossing wordt als standaard voor de mate van fluorescentie gebruikt.

De netto fluorescentie van een plasmamonster wordt gevonden door de waargenomen fluorescentie te verminderen met de waarde van de aspecifieke ('achtergrond') fluorescentie, die verkregen is door een monster aqua bidestillata alle bewerkingen te laten ondergaan.

De ijklijn is geconstrueerd volgens het principe van de inwendige standaard: mensenplasma met en zonder toevoeging van bekende hoeveelheden corticosteron en cortisol werd in 4-voud behandeld. Het verschil tussen de mediane waarden van monsters met en monsters zonder toegevoegd steroid werd, in fluorescentie-eenheden uitgedrukt, gelijkgesteld aan de bekende hoeveelheid toegevoegd steroid.

*B. De bepaling van de 17-oxosteroiden en totale 17-oxo(=keto)gene steroiden in de urine geschiedde in het Centraal-Laboratorium van het Algemeen Provinciaal Stads en Academisch Ziekenhuis te Groningen, onder leiding van dr. Groen. De 17-oxosteroiden werden bepaald volgens ZIMMERMAN (1936), zoals beschreven in GORTER & DE GRAAF 1955 (zie ook HUIS IN'T VELD & LOUWERENS, 1958). De totale 17-oxo(=keto)gene steroiden werden bepaald volgens de methode, zoals beschreven door APPLEBY c.s. (1955).*

*C. Longfunctieonderzoek.* Voor bepaling van de longvolumina werd gebruik gemaakt van de spirografische methoden, beschreven door GEELLEN (1953) en TAMMELING (1958). Bepaald werden de vitale capaciteit (V.C.), de expiratoire 1-secondewaarde (S.C.e.), het residuaal volume (R.V.), de totale capaciteit (T.C.), de functionele reservecapaciteit in rust (F.R.C.r.) en bij hyperventilatie (F.R.C.h.) en het maximum adem minuutvolume (M.A.M.V.) bij een aangegeven frequentie van ca. 30 ademhalingen per minuut. De normaalwaarden werden ontleend aan de gegevens van TAMMELING (1961).

Om een indruk te krijgen over de aanwezigheid van (en eventueel over de mate van) bronchospasmus werd de reactie van de V.C. en S.C.e. nagegaan op toediening van 25 mg thiazinamium (multergan®), zoals beschreven door BOOY-NOORD c.s. (1957).

Het onderzoek naar de longmechanica werd uitgevoerd door middel van het volume-druk diagram zoals beschreven door DONLEBEN (1959). Hierbij werd gebruik gemaakt van de door Slagter en Heemstra ontworpen Lode-P.V.-recorder S.H. 57.

Het onderzoek naar de intrapulmonale gasmenging werd verricht met behulp van de zogenaamde stikstof uitwas curve volgens de

methode van LUNDIN (1953), met gebruikmaking van de nitrograaf van Godart. Bepaald werd het aantal ademhalingen met zuurstof waarmee 95% van het stikstof werd uitgewassen. Bij normale personen zijn hiervoor meestal minder dan 25 ademhalingen nodig. Aan de vorm van de curve, uitgezet op semi-logaritmisch papier kan de gelijkmatigheid van de ventilatie worden beoordeeld. Bij een normale, gelijkmatige ventilatie wordt daarentegen een gebogen lijn gevonden.

*D. De aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit* werd nagegaan met de methode, ontwikkeld door DE VRIES (1961), gebaseerd op de bevindingen van TIFFENEAU (1957). Na bepaling van de V.C. en S.C.e. werd achtereenvolgens, steeds gedurende 30 seconden, een reeks aerosolen geïnhaald met stijgende concentraties histaminefosfaat (0-0,25-0,5-1-2-4-8-16-32 mg/ml. Na iedere inhalatie werden opnieuw de V.C. en S.C.e. bepaald. Waren hiervan één of beide 10% of meer van de uitgangswaarde gedaald, dan werd deze concentratie als de drempelwaarde beschouwd en werd de proef afgebroken. Werde ook een concentratie van 32 mg/ml verdragen zonder verandering van de genoemde parameters van de longfunctie, dan werd het resultaat van de proef als negatief beschouwd.

*E. Het allergieonderzoek* werd verricht door middel van huidtests zoals beschreven door TEN CATE (1954). Als allergeen werd voor het oriënterende onderzoek gebruik gemaakt van extracten van huisstof, gemengde dierharen en veren, gemengde schimmels en gemengde graspollen (fabrikant Diephuis). Intracutane tests werden hierbij steeds voorafgegaan door cutane en werden alleen verricht indien de laatste negatief uitvielen. Als controle werden tests gedaan met het extractiemiddel (Coca-oplossing) om dermatografie uit te sluiten en met histaminefosfaat 1 : 100 teneinde een eventueel verschil in reactiewijze van de huid mede in de beoordeling te kunnen betrekken. Huidtests werden positief genoemd indien de kwaddelgrootte na 20 minuten minstens verdubbeld was, waarbij de volgende gradatie van Ten Cate werd overgenomen.

Uitgaande van een injectiekwaddel van 5 mm diameter:

- + : uitbreiding van de kwaddel tot  $7\frac{1}{2}$  mm
- + ± : uitbreiding van de kwaddel van  $7\frac{1}{2}$ -10 mm diameter
- + + : uitbreiding van de kwaddel van 10- $12\frac{1}{2}$  mm diameter
- + + ± : uitbreiding van de kwaddel van  $12\frac{1}{2}$ -15 mm diameter
- + + + : uitbreiding van de kwaddel tot meer dan 15 mm
- ± : geen kwaddeluitbreiding, wel erytheem.

Bepaling van het aantal *eosinophiele leucocyten in het bloed* geschiedde met de eosine-formaline (gewijzigde Zollikofer) methode. De verdun-

ningsvloeistof was samengesteld uit 10 ml waterige eosine-oplossing 1%, 1 ml formaline 40% en aqua destillata ad 100 ml. Vóór het eigenlijke onderzoek werd het aantal eosinofielen bij de nuchtere proefpersoon onder basale omstandigheden bepaald, waarbij de telling werd verricht in de telkamer volgens Bürker. VEENING (1958) vond met deze methode voor normale personen boven 16 jaar waarden  $\leq 250/\text{mm}^3$ . De tellingen tijdens de proeven werden verricht in de telkamer volgens Fuchs-Rosenthal.

*F.* Voor het *sputumonderzoek* werd uitgegaan van gewassen sputum, zoals aangegeven door MULDER (1952). Voor het onderzoek naar het aantal eosinophiele leucocyten werd het sputum gekleurd met de bovengenoemde eosine-formaline-oplossing.

Aanvankelijk werd het aantal eosinofielen- in het sputum uitgedrukt in procenten van het totale aantal leucocyten. Waarden boven 50% werden als positief beschouwd. In de loop van 1961 werd overgegaan op een andere indeling, waarbij de eosinophilie in graden werd uitgedrukt, namelijk:

graad 0: geen eosinophiele cellen

graad I: enkele eosinofielen verspreid tussen de andere polynucleaire leucocyten

graad II: 1-5 groepjes eosinofielen tussen de overige polynucleaire leucocyten

graad III: meer dan 5 groepjes eosinophiele leucocyten tussen de overige polynucleaire leucocyten

graad IV: uitsluitend of vrijwel uitsluitend eosinophiele cellen.

Bij deze indeling noemen we graad II, III en IV een positieve sputumeosinophilie in stijgende sterkte.

Het bacteriologische onderzoek was gebaseerd op het uitstrijkpreparaat van het gewassen sputum, gekleurd volgens Gram, zoals beschreven door MULDER (1952).

#### 4. GEGEVENS OMTRENT PATIENTEN EN CONTROLEPERSONEN

Teneinde invloeden van leeftijd en geslacht zoveel mogelijk uit te sluiten werden, zoals boven reeds vermeld, al onze proeven verricht bij mannen tussen 18 en 30 jaar. Alle patienten en controlepersonen waren gedurende het onderzoek in de kliniek opgenomen.

*a. Patienten.* Alle patienten leden aan chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen zoals in hoofdstuk II omschreven, waarbij de benauwdheidsklachten (continue en/of paroxysmaal) op de voorgrond stonden. In de meeste gevallen waren hiernaast klachten over hoesten, al dan niet met opgeven van sputum, aanwezig. Nauwlettend werd erop toegezien dat de patienten tijdens het onderzoek geen tekenen van een

Tabel 13 - CARA (astma)patienten: anamnestiche gegevens

0/1

	Familieanamnese <sup>1</sup>					Persoonlijke anamnese				Beginleeftijd	Chronisch <sup>2</sup> hoesten	Chronische <sup>3</sup> kortademig- heid	Aanvallen van kortademigheid <sup>4</sup>		
	Dauwworm Eczeem	Hooikoorts	Rhinitis vasomat	Astma		Dauwworm	Eczeem	Hooikoorts	Rhinitis vasomat				duur ernst	frequentie	gepaard met (toename) hoesten
Te				+		+				$\frac{1}{2}$ jaar	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Mo				+		—	—	—	+	14 jaar	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Ve	+			+		+				1e jaar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
Sk				+		+	+		+	$\frac{1}{2}$ jaar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Sa	+			+		—	+		+	2 jaar	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Wi				+		+			+	1 jaar	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Bo	+		+	+		—	+	—	+	2 jaar	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Go				—			+			1 jaar	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	—	—	—
Kr				+		—	—	—	—	$\pm 18$ jaar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Ge				+		—	—	—	+	$\pm 2$ jaar	—	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Ba				+		—	—	—	+	12 jaar	—	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
de R	—	—	+	+		—	—	—	+	als kind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Hu				+		—	—	—	+	< 1 jaar	—	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Fr	+			+		+	—	—	+	$\pm 5$ jaar	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
Boo				+		—	—	—	—	5 jaar	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
De	+			+		—	—	—	+	7 jaar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+
v.d.M	+	—	—	+		—	—	—	—	4 jaar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	+

<sup>1</sup> Familieanamnese: betreft familieleden en de eerste graad (vader-moeder-broers-zusters-kinderen).

<sup>2</sup> Chronische hoestklachten: hoesten, al dan niet met opgeven van sputum, op de meeste dagen van tenminste 3 maanden gedurende ten minste 2 opeenvolgende jaren. Er werd een onderverdeling gemaakt in 2 graden, weergegeven door symbolen, namelijk

- ☐ hoesten, alleen bij opstaan of op een moment later op de dag
- ☐ hoesten, zowel bij het opstaan als ook later op de dag.

<sup>3</sup> Chronische kortademigheid: regelmatig vrijwel dagelijks last. Dit kan op bepaalde, meestal vrijwel dezelfde, momenten van de dag meer op de voorgrond staan (bijv. de nachtelijke benauwdheden en/of de klachten 's morgens na het opstaan). Doch meestal zijn hierbij ook verder op de dag subjectieve verschijnselen aanwezig (in rust of alleen bij inspanning), hetgeen door fysisch onderzoek of longfunctieonderzoek nader aan het licht kan worden gebracht. Elke dag weerkerende aanvallen met tussentijds geen subjectieve of objectieve afwijkingen zijn naar onze ervaring zeldzaam. Dergelijke patiënten komen dan ook in dit onderzoek niet voor.

Om een indruk te geven van het optreden van de klachten in de loop van de dag wordt, zoals bij de hoestklachten, een indeling gemaakt in 2 klassen, namelijk

- ☐ kortademigheid, zoals deze alleen bij het opstaan of op een moment later op de dag aanwezig is
- ☐ kortademigheid, zowel bij het opstaan als ook later op de dag.

De ernst van de klachten wordt (uiteeraard willekeurig) onderverdeeld in 3 graden, namelijk

- ☐ licht: de patient is weliswaar licht kortademig doch is nog wel in staat zijn normale dagelijkse werkzaamheden te verrichten
- ☒ matig: de kortademigheid is van dien aard dat de normale dagelijkse werkzaamheden niet meer (zouden) kunnen worden verricht
- ☒ ernstig: de patient is vrijwel niet meer tot enige activiteit in staat, doch zit vrijwel alleen in de stoel of ligt te bed.

Ook combinaties zijn mogelijk, deze komen zelfs veel voor. Een patient, die bijvoorbeeld 's morgens na het opstaan niet tot werkzaamheden in staat is, doch overdag alleen lichte benauwdheidsklachten heeft, kan worden weergegeven door ☒

<sup>4</sup> Aanvallen van kortademigheid: incidentele perioden met duidelijk meer last dan op overeenkomstige tijdstippen van de meeste andere dagen van het jaar (regelmatig optredende nachtelijke benauwdheden vallen hier dus bijv. niet onder). De ernst van de kortademigheidsklachten wordt als boven bij de chronische kortademigheid gewaardeerd in licht, matig en ernstig.

De duur van de aanvallen worden als volgt ingedeeld:

- ☐ korter dan 4 uur
- ☐ langer dan 4 uur, korter dan 1 dag
- ☐ langer dan 1 dag, korter dan 7 dagen
- ☐ langer dan 7 dagen

Tenslotte wordt de frequentie van de aanvallen weergegeven door

- ☐ minder dan 2 keer per jaar
- ☐ meer dan 2 keer per jaar, doch minder dan 1 keer per maand
- ☐ meer dan 1 keer per maand, doch minder dan 1 keer per week
- ☐ meer dan 1 keer per week

Vanzelfsprekend dienen de in deze tabel vermelde gegevens niet als absoluut te worden gezien. Enerzijds zullen de gegevens immers niet steeds betrouwbaar zijn daar eenvoudig de juiste feiten niet (meer) bekend zijn (bijv. dauwworm als baby, eczeem in de jeugd van de vader). Anderzijds is het niet goed mogelijk de gevarieerde klinische beelden van de CARA ongedwongen in vakjes te rangschikken. De tabellen dienen dan ook alleen gezien te worden als een poging tot een globaal overzicht over het klachtenpatroon, zoals we dit bij onze patiënten aantreffen.

Ook dient aangestipt te worden dat het hier alleen om anamnestiche gegevens betreft. Chronische kortademigheid kan dus zowel door reversibele als irreversibele bronchusobstructie worden veroorzaakt, de eerste al dan niet door een allergisch mechanisme. De longfunctiegegevens en de tabel over de allergietests kunnen hierover nadere informatie geven.

luchtweginfect hadden (op geleide van temperatuur, bloedbezinking en regelmatige sputumcontrole) en zoveel mogelijk in een stabiele, rustige fase verkeerden. Geen van de patienten had tevoren corticosteroiden gebruikt.

Een overzicht van de klachten en objectieve gegevens is weergegeven in tabel 13 t/m 20. Röntgenonderzoek toonde behalve bij een

*Tabel 14 - CARA (astma) patienten: algemene gegevens*

Naam	Leeftijd bij onderzoek	Lengte	Gewicht
Te	21 jaar	1,75 m	64 kg
Mo	25 jaar	1,73 m	59,5 kg
Ve	28 jaar	1,88 m	77,2 kg
Sk	28 jaar	1,91 m	66,5 kg
Sa	16 jaar	1,56 m	32,5 kg
Wi	18 jaar	1,84 m	68,2 kg
Bo	24 jaar	1,72 m	59,5 kg
Go	20 jaar	1,69 m	58 kg
Kr	23 jaar	1,76 m	84,2 kg
Ge	28 jaar	1,74 m	77 kg
Ba	19 jaar	1,78 m	73 kg
de R	19 jaar	1,80 m	69,2 kg
Fr	18 jaar	1,71 m	69 kg
Boo	19 jaar	1,77 m	71 kg
De	20 jaar	1,86 m	68,1 kg
v.d. M	33 jaar	1,76 m	73,2 kg

aantal patienten een verminderde beweeglijkheid van het diafragma en in enkele gevallen diafragma-adhaesies en/of een licht vermeerderde longtekening, geen duidelijke afwijkingen.

*b.* De *controlegroep* bestond uit fabrieksarbeiders (1 t/m 4) en uit studenten, die zich allen vrijwillig voor het onderzoek beschikbaar stelden. Allen waren gezond en hadden in eigen noch in familie anamnese (1e graad) aanwijzingen voor chronische respiratoire aandoeningen, hetgeen voor de controlepersonen zelf werd bevestigd door de objectieve gegevens (tabel 21 en 22). Van alle patienten en controlepersonen werden de leverfunctie (alcalische fosfatase – thymol troebelingstest – bilirubinegehalte van het bloed), nierfunctie (soortelijk gewicht ochtendurine – creatininegehalte van het bloed) en schildklierfunctie (PBI gehalte van het bloed) gecontroleerd en normaal bevonden.

Tabel 15 - CARA(astma) patienten: allergietests

Naam	Controle	histamine	huisstof	haren en veren	schimmels	graspollen
Te	—	+	—	—	—	—
Mo	—	+	—	—	—	—
Ve	—	+	—	+	+	+
Sk	—	+	+	+	+	—
Sa	—	+	—	—	—	—
Wi	—	+	—	+	+	+
Bo	—	+	—	+ ±	+	+
Go	—	+	+	+	—	—
Kr	—	+	+	+	+	—
Ge	—	+	±	—	—	—
Ba	—	+	—	—	—	—
de R	—	+	+	+	—	—
Hu	—	+	+	±	—	—
Fr	—	+	+	+	+	—
Boo	—	+	—	—	—	—
De	—	+	+	+	—	+
v.d. M	—	+	+	+	—	—

Tabel 16 - CARA(astma) patienten: longfunctiegegevens

Naam	Berekende waarden		Gevonden waarden		id. na multergan	
	VC	1 Sec.W.	VC	1 Sec.W.	V.C.	1 Sec.W.
Te	4595 cc	78%	4510 cc	48%	4600 cc	69%
Mo	4475 cc	75%	2620 cc	36%	2975 cc	55%
Ve	5000 cc	73%	3830 cc	55%	4060 cc	72%
Sk	6315 cc	76%	5780 cc	29%	6300 cc	56%
Sa	2830 cc	78%	2910 cc	60%	2910 cc	83%
Wi	5520 cc	77%	5300 cc	58%	5350 cc	77%
Bo	4400 cc	75%	5050 cc	78%	5200 cc	77%
Go	4340 cc	77%	4050 cc	58%	4020 cc	64%
Kr	4700 cc	76%	5320 cc	48%	5570 cc	76%
Ge	4550 cc	74%	4170 cc	34%	5080 cc	58%
Ba	5040 cc	77%	4580 cc	35%	4760 cc	60%
de R	5100 cc	77%	5180 cc	80%	5180 cc	87%
Hu	4925 cc	73%	4400 cc	43%	4800 cc	52%
Fr	4485 cc	77%	5190 cc	70%	5330 cc	88%
Boo	4880 cc	77%	3520 cc	49%	3600 cc	45%
De	5470 cc	77%	5160 cc	57%	5320 cc	75%
v.d.M	4700 cc	72%	4620 cc	55%	4850 cc	69%

Tabel 17 - CARA(astma)patienten: longfunctiegegevens (vervolg)

Naam	T.C.		RV (% TC)		FRCr (% TC)		FRCh (% TC)		MAMV	
	ber.	gev.	ber.	gev.	ber.	gev.	ber.	gev.	ber.	gev.
Te	5960	7280	22	32	35	45	38	64	94	48
Mo	5805	5530	22	47	36	60	41	80	88	36
Ve	6500	5480	23	30	37	46	43	59	95	56
Sk	7625	8340	23	30	37	52	43	68	120	58
Sa	3990	4335	21	47	36	47	37	53	58	48
Wi	6900	6700	21	21	36	42	38	51	113	79
Bo	5710	7610	21	34	36	50	39	50	87	72
Go	5430	6260	21	35	36	57	39	66	87	48
Kr	6100	7505	22	26	36	41	40	46	95	90
Ge	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ba	6300	6420	21	24	36	48	39	58	101	64
de R	6500	5980	21	15	36	37	39	51	103	80
Hu	6400	6515	23	30	37	50	43	69	95	36
Fr	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Boo	6200	6150	21	34	36	52	39	77	101	47
De	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
v.d.M	6100	6915	24	33	38	55	44	62	87	78

\* Gegevens ontbreken

## 5. RESULTATEN

### *A<sub>1</sub> Ambulant dagpatroon*

De corticosteron en cortisolspiegels in het bloed toonden de bekende dagschommeling zowel bij de 6 CARA(astma)patienten als bij de 6 controlepersonen, met iets lagere ochtendwaarden bij de patientengroep (tabel 23, figuur 33). Statistische bewerking van de cortisolwaarden met behulp van variantie-analyse wees uit dat de met de tijd samenhangende verschillen voor beide groepen significant waren ( $p = 0,005$ ). Het kleine verschil tussen de patienten- en controlegroep bleek daarentegen niet significant. Ook bij de corticosteronwaarden bleek het verschil in tijd bij beide groepen statistisch significant ( $p = 0,005$ ), terwijl het verschil tussen de beide groepen onderling niet significant was.

Aanwijzingen voor een verschil in de corticosteron-cortisol-ratio tussen de patienten- en controlegroep komen uit de gegevens van het dagpatroon niet naar voren, met name niet voor een hogere corticosteron/cortisol ratio bij de CARA(astma)patienten. Verderop kunnen we dit nog aan een wat grotere reeks getallen statistisch bevestigen.



Tabel 18 - CARA (astma)patienten: longfunctiegegevens (vervolg)

Naam	LONG MECHANICA						INTRAPULMONALE GASMENGING	
	Elastance (cm H <sub>2</sub> O/L) Ademfrequentie			Visceuze ademarbeid (gr.cm/cc) Ademfrequentie			Aantal ademha- lingen voor 95% uitwassing	Ongelijkmatige gasmenging
	spontaan	ca. 10/min.	ca. 40/min.	spontaan	ca. 10/min.	ca. 40/min.		
Te	4½	5	10	3,4	2,8	9,9	15	—
Mo	24½	9½	19½	9,9	6,2	14,3	24	++
Ve	6½	6	10½	2,7	1,9	6,3	20	+
Sk	4½	3½	12½	4,7	4,7	21	10	+
Sa	11½	10½	16½	8,1	3,7	12	*	*
Wi	5½	4	5½	2,7	2,4	5,7	30	—
Bo	3	3½	4½	2,1	1,6	4,2	27	—
Go	5½	5	13½	4	3,1	10,2	19	—
Kr	*	*	*	*	*	*	*	*
Ge	*	*	*	*	*	*	*	*
Ba	10½	7	20	3,4	4,3	17,9	23	—
de R	9	8	8½	2,9	1,3	2,9	24	—
Hu	8	4½	13½	5,9	4,4	11,8	54	+
Fr	*	*	*	*	*	*	*	*
Boo	7	7½	9	30	20	11,2	42	+
De	*	*	*	*	*	*	*	*
v.d. M	*	*	*	*	*	*	*	*

\* Gegevens ontbreken.

Tabel 19 - CARA(astma)patienten: histamine drempelwaarden

Naam	Gevonden histamedrempel	
Te	0,5	mg/ml
Mo	8	mg/ml
Ve	0,25	mg/ml
Sk	0,25	mg/ml
Sa	2	mg/ml
Wi	32	mg/ml
Bo	4	mg/ml
Go	1	mg/ml
Kr	16	mg/ml
Ge	8	mg/ml
Ba	8	mg/ml
de R	> 32	mg/ml
Hu	8	mg/ml
Fr	2	mg/ml
Boo	4	mg/ml
De	> 32	mg/ml
v.d.M	16	mg/ml

Tabel 20 - CARA(astma)patienten: laboratoriumgegevens

	Eos.bloed	Sputum-gram		bact.
		Eos	poly nucleaire leuc.	
Te	670	90-100%	—	—
Mo	203	—	+	—
Ve	350	70- 80%	+	—
Sk	400	100%	+	—
Sa	580	60- 90%	±	—
Wi	1200	100%	+	—
Bo	600	Gr. IV	±	—
Go	550	Gr. IV	±	—
Kr	250	Gr. IV	±	—
Ge	350	Gr. IV	±	—
Ba	55	Gr. 0	+	—
de R	55	Gr. 0-II	±	—
Hu	140	Gr. 0	±	—
Fr	380	*	*	*
Boo	814	Gr. III-IV	+	—
De	264 (Pk)	*	±	—
v.d.M	120	Gr. III	±	—

\* Tijdens onderzoek niet opgehoest.

Tabel 21 - Controlepersonen: algemene gegevens

Naam	Leeftijd bij onderzoek	Lengte	Gewicht
Ka	31 jaar	1,58 m	77 kg
Wa	24 jaar	1,79 m	80 kg
Oo	31 jaar	1,68 m	60 kg
Ja	27 jaar	1,78 m	82 kg
Lu	25 jaar	1,76 m	67 kg
Vo	26 jaar	1,79 m	70 kg
Ma	28 jaar	1,85 m	92 kg
Ga	28 jaar	1,77 m	72,1kg
Vs	21 jaar	1,75 m	71,5kg
Pi	21 jaar	1,80 m	71,5kg
Vi	21 jaar	1,78 m	76 kg
De	21 jaar	1,79 m	78 kg
El	24 jaar	1,96 m	86 kg
Ro	25 jaar	1,82 m	71 kg
Do	25 jaar	*	64,8 kg
Hu	24 jaar	*	*
Dij	25 jaar	*	*
Ko	25 jaar	*	70 kg
Vo	23 jaar	1,83 m	70,1kg
He	18 jaar	1,68 m	62,1kg

Tabel 22 - Controlepersonen: longfunctieonderzoek

Naam	Berekende waarden		Gevonden waarden		id. na multergan	
	VC	1 SecW	VC	1 SecW	VC	1 SecW
Ka	3460	73%	3620	75%	3800	76%
Wa	4925	75%	4690	85%	4830	90%
Oo	4140	73%	4880	70%	4830	76%
Ja	4850	75%	4600	70%	4750	76%
Lu	4700	75%	4920	78%	5120	83%
Vo	4925	75%	5150	72%	5350	75%
Ma	5400	77%	6260	74%	6320	77%
Ga	4775	77%	4990	76%	5040	84%
Vs	4625	76%	4580	81%	4670	83%
Pi	5000	77%	4600	81%	4600	92%
Vi	4850	75%	4925	85%	4950	87%
De	4925	75%	4950	76%	5000	78%
El	6200	77%	5940	79%	6200	86%
Ro	5160	77%	5130	70%	5180	79%
Do	*	*	*	*	*	*
Hu	*	*	*	*	*	*
Dij	*	*	*	*	*	*
Ko	*	*	*	*	*	*
Vo	5240	77%	5600	79%	5630	83%
He	4140	70%	4100	90%	4150	89%

\* Gegevens zoek geraakt

Tabel 23 - Dagpatroon ambulante

CARA (astma) patienten	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$					
	20 uur	24	4	8	12	16
Te	0,2- 3,5	m	1,7-12,8	0,2- 8,4	0,7- 7,4	1,3-11,5
Mo	0 - 0	0,2- 0	1,0-13,6	0,2-15,4	0,9- 7,4	0,3- 5,8
Ve	0,3- 2,4	0,4- 3,7	0,8- 8,4	0,2- 8,6	0,8- 7,7	0,8- 6,0
Sk	0,1- 0	0,3-10,4	0,5- 7,4	0 - 4,8	0 - 3,0	0,2- 2,2
Sa	0,5- 4,7	0 - 0,2	0,4- 3,9	0,6- 7,6	1,4-10,0	1,0- 7,1
Wi	0,5- 3,7	0,3- 1,3	0,7- 9,7	0,9-18,2	0,9-12,1	0,7- 6,3
Gem. 6 personen	0,3- 2,4	0,2- 3,1	0,9- 9,3	0,4-10,5	0,8- 7,9	0,7- 6,5

Controle- personen	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$					
	20	24	4	8	12	16
Ka	0 - 5,8	0,2- 3,5	1,1-10,4	0,3- 9,1	0 - 9,5	0 - 3,5
Wa	0 - 4,8	0,3- 2,4	0,9- 8,7	1,5-16,5	2,1-14,7	0,2- 7,1
Oo	0,2- 2,6	0,8-11,3	0,8-13,2	0,9-14,9	0,9-16,5	0,4- 6,7
Ja	0,2- 1,7	0,2- 0,6	1,6-14,9	0,2- 7,0	0,5- 9,5	0,5- 7,3
Lu	0,3- 1,9	0,1- 2,2	0 - 2,8	0,5-15,9	0,9- 8,0	0,4- 6,9
Vo	0,5- 1,3	0,2- 0	0,2- 1,3	0,2- 8,4	0,1- 2,8	0,5- 5,6
Gem. 6 personen	0,2- 3,0	0,3- 3,3	0,8- 8,5	0,6-12,1	0,7-10,1	0,3- 6,2

Parallel aan dit onderzoek werd ook het aantal eosinophiele leucocyten in het bloed bepaald. Het resultaat hiervan is weergegeven in tabel 23. Ook hier zien we de bekende dagschommeling met significante verschillen in samenhang met de tijd, zowel bij de astmatici ( $p = 0,01$ ) als bij de controlepersonen ( $p = 0,005$ ). Het verschil tussen beide groepen onderling was eveneens significant.

Helaas ontbreken een aantal waarnemingen over de uitscheiding van 17-oxosteroiden en totale 17-oxogene steroïden bij deze toch al vrij kleine series. We kunnen deze getallen echter aanvullen met een aantal waarden van andere personen, die bij andere onderdelen van ons onderzoek betrokken waren. Deze zijn afkomstig van een controledag vóór het begin van het eigenlijke onderzoek, waarbij de omstandigheden vrijwel hetzelfde waren als bij de personen die deelnamen aan het onderzoek naar het dagpatroon. Het enige verschil is dat de eerstgenoemden niet om de 4 uur een venapunctie en een vingerprik onder-

Urine		Aantal eosinophile leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed					
17-oxo(=keto) steroiden mg/24 u	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden mg/24 u	20	24	4	8	12	16
—	—	462	500	524	443	282	288
11,8	—	250	296	318	300	272	212
13,4	8,0	334	396	428	381	190	197
11,2	8,2	490	646	560	485	509	575
—	—	685	652	720	642	606	575
10,0	11,3	1428	1406	1506	1415	1468	1375
11,6	9,2	608	649	676	611	555	537

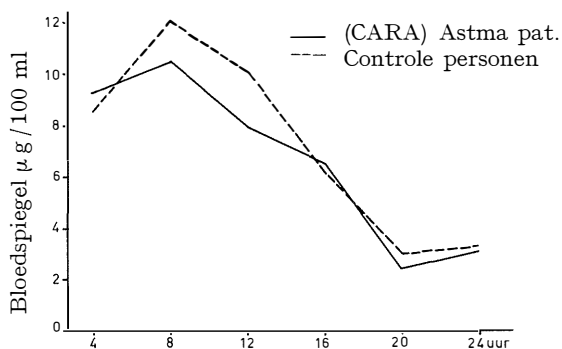
  

Urine		Aantal eosinophile leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed					
17-oxo(=keto) steroiden mg/24 u	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden mg/24 u	20	24	4	8	12	16
11,4	5,9	144	169	225	97	78	116
26,3	8,6	138	206	272	294	191	91
26,3	16,0	394	344	337	322	166	180
19,9	12,0	337	372	368	385	184	175
22,2	13,8	47	109	100	47	31	72
20,2	10,9	128	182	156	153	134	125
21,0	11,2	196	230	243	213	131	127

gingen. De zo verkregen resultaten, afkomstig van 11 CARA(astma)-patienten en 11 controlepersonen zijn vermeld in tabel 24. De uitscheiding van 17-oxosteroiden bij de CARA(astma)patienten bleek aanzienlijk lager dan bij de controlepersonen, welk verschil statistisch sterk significant is ( $p = 0,0005$ , berekend volgens 'Student's T-test'). De uitscheiding van totale 17-oxogene steroiden was weliswaar wat lager bij de astmatici, doch dit verschil is niet significant.

### *A<sub>2</sub> Dagpatroon tijdens bedrust*

De resultaten bij dit onderzoek verkregen, zijn weergegeven in tabel 25. Het verschil tussen de CARA(astma)patienten en controlepersonen wat betreft de corticosteron en cortisolspiegel in het bloed 's ochtends bleek hier wat groter dan bij het ambulante dagpatroon. Door het



*Figuur 33* - Bloedspiegel van cortisol in de loop van de dag bij ambulante CARA(astma)patienten en controle personen

beperkte aantal waarnemingen leende dit verschil zich echter niet voor statistische berekening. Bovendien openbaarde zich hier een moeilijkheid bij de keuze van de controlepersonen. Bij het basale dagpatroon waren alle controlepersonen studenten, bij de ambulante was dit slechts bij 2 van de 6 het geval (Lu en Vo). Het valt nu op dat al deze studenten zich onderscheiden door zeer lage 4-uurs-waarden. Dit in tegenstelling tot de fabrieksarbeiders die als controlepersonen fungeerden. De laatsten hadden op dit tijdstip belangrijk hogere bloedspiegels, die in dezelfde orde van grootte lagen als van de patientengroep, eveneens afkomstig uit de doorsnee bevolking. Zeer waarschijnlijk wordt dit verschil veroorzaakt door de wat andere dagindeling van de studenten waarbij de dagelijkse activiteiten over het algemeen op een later tijdstip vallen! Daar het niet mogelijk was de medewerking van veel meer geschikte controlepersonen te verkrijgen, hebben we verder van dit onderzoek afgezien. Dit temeer daar gezien de vrij sterk wisselende waarden en de tamelijk kleine groepsverschillen, de series aanzienlijk groter zouden moeten zijn om een statistisch significant verschil te mogen verwachten.

In dit kader willen we hier vast vooruit lopen op enkele waarnemingen afkomstig van de nader te bespreken stimuleringsproeven. Bij deze proeven kregen we namelijk de beschikking over een vrij groot aantal 16-uurs-waarden van patienten en controlepersonen die vanaf 's middags 12 uur in bed lagen zonder verdere maaltijden (zie tabel 26). Hierbij bleken de cortisolwaarden in het bloed bij de CARA(astma)-patienten lager te zijn dan bij de controlepersonen, welk verschil statistisch significant was ( $p = 0,001$ , berekend volgens 'Student's T-test'). Het verschil tussen de corticosteronwaarden bleek niet significant.

Bij deze, wat grotere serie waarnemingen, hebben we tevens nage-

Tabel 24 - Uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden en  
17-oxo(=keto)gene steroiden

CARA(astma)patienten			Controlepersonen		
Naam	Uitscheiding 17-oxo- steroiden mg/24 u	Uitscheiding 17-oxo (=keto)gene steroiden in mg/24 u	Naam	Uitscheiding 17-oxo- steroiden mg/24 u	Uitscheiding 17-oxo (=keto)gene steroiden mg/24 u
Ve	13,4	8,0	Ka	11,4	5,9
Sh	11,2	8,2	Wa	26,3	8,6
Wr	10,0	11,3	Oo	26,3	16,0
			Ja	19,9	12,0
Bo	14,7	6,8	Lu	22,2	13,8
Go	10,0	7,9	Vo	20,2	10,9
Ba	13,5	7,4			
de R	14,2	19,3	Vi	24,4	17,9
Fr	14,8	10,4	De	23,5	18,7
Boo	10,0	10,9	Pi	20,2	15,5
De	10,8	10,1	El	24,6	14,0
v.d.M	8,6	14,4	Ro	17,7	7,9
Gem. 11 personen	11,9	10,4	Gem. 11 personen	21,5	12,9

gaan of er een verschil bestond tussen de corticosteron/cortisol ratio's van patienten en controlepersonen. Berekening met behulp van regressie-variantie analyse toonde echter dat dit niet het geval was. Bovendien bleek hierbij dat er geen significante correlatie bestond tussen het plasmacorticosteron- en cortisolgehalte, bij de patienten zomin als bij de controlepersonen.

#### *B<sub>1</sub> ACTH-test I (1,6 E/8 uur)*

Zowel de CARA(astma)patienten als de controlepersonen toonden een lichte stijging van de cortisolspiegel, beide tot vrijwel dezelfde waarden (tabel 27, figuur 34a). Nu is het de vraag in hoeverre vrij kleine verschillen, zoals hierbij werden gevonden, het gevolg zijn van de prikkel en in hoeverre de normale dagschommeling en de proefomstandigheden (bedrust, nuchter, infuus) de resultaten hebben beïnvloed. En zo dit laatste het geval is komt ook de vraag naar voren of dit voor beide groepen in dezelfde mate het geval is. Om deze vragen te beantwoorden deden we, zoals boven reeds beschreven, een controleproef met een infuus waarin alleen glucose, onder overigens dezelfde omstandigheden. Er werden hierbij lage waarden gevonden, met een minimum om 20 uur (tabel 28). Ook hier valt op dat de gevonden waarden bij de

Tabel 25 - Dagpatroon tijdens bedrust

CARA (astma) patienten	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$							Urine	
	20 uur	24	4	8	12	16	20	17-oxo(=keto) steroiden mg/ 24 uur	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden mg/ 24 uur
Ve	0 -0,1	0 -0	0,2- 4,1	0,4- 9,7	0 - 4,1	0 -0,2		—	—
Sk	0 -0	0 -0	0 - 7,6	0,2- 7,6	0,8- 5,9	0 -1,3		—	—
Sa	0 -0	0,4-4,5	0,7- 8,0	0,4- 8,2	0,2-10,6	0 -7,3		—	—
Bo	0,3-2,6	0,1-2,0	0,7- 8,2	0,5- 8,6	0,3- 6,1	0,5-3,5	0,6-2,2	13,7	12,3
Kr	0,5-2,8	0,5-4,6	1,4-11,2	0,9-10,0	0,5- 8,7	m -5,8		—	—
Gem. 5 personen	0,2-1,1	0,2-2,2	0,6- 7,8	0,5- 8,8	0,4- 7,1	0,1-3,6			

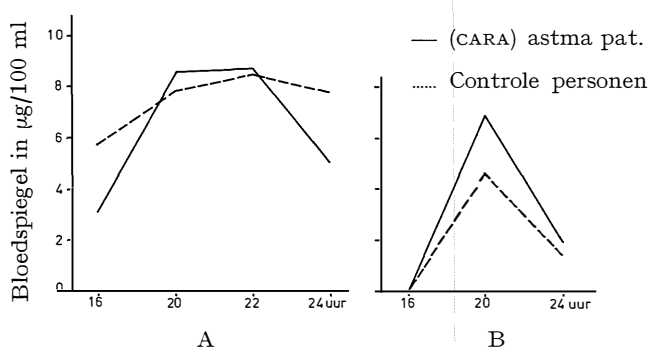
  

Controle personen	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$							Urine	
	20	24	4	8	12	16	20	17-oxo(=keto) steroiden mg/ 24 uur	totale 17-oxo (=keto) gene steroiden mg/24 uur
Pi	0 -0	0 -0	0 - 3,2	m	0,2- 8,9	0,2-2,2	0 -0,6	22,5	15,2
Vs	0 -2,2	0 -0	0,4- 3,9	0,8-13,4	0,2- 9,5	0,6-6,0	0,3-2,8	29,6	22,4
Vi	0 -3,4	0,2-0,9	0,1- 1,3	0,3-10,0	0,2- 5,6	0,2-5,6	m	21,1	16,8
De	0 -1,7	0 -0	0 - 2,0	0,9-15,8	0,3-10,0	0,2-7,4	0,1-2,0	18,6	15,6
Gem. 4 personen	0 -1,8	0 -0,2	0,1- 2,6	0,7-13,1	0,2- 8,5	0,2-5,3	0,1-1,8		



Tabel 26 - Bloedspiegels corticosteron en cortisol bij patienten en controlepersonen om 16 uur tijdens bedrust sinds 12 uur

CARA(astma)patienten			Controlepersonen		
Naam	Cortico- steron	Cortisol	Naam	Cortico- steron	Cortisol
Te	0,1	0,9	Ka	0,2	3,4
Mo	0,0	0,6	Wa	0,5	6,1
Ve	0,2	1,1	Oo	0,2	4,5
Sh	0,0	1,5	Ja	0,2	5,0
Sm	0,4	5,4	Vo	0,5	6,3
Wi	0,3	3,6	Vs	1,2	7,5
Bo	0,0	0,4	Pi	0,0	1,5
Go	0,6	3,0	Vi	0,3	4,8
Ba	0,4	4,8	De	0,1	7,3
de R	0,1	1,5	Ko	0,5	5,0
Hu	0,0	3,5	Lu	0,4	5,5
De	0,0	3,9	Ga	0,6	6,5
Fr	0,1	1,7	Ma	0,6	5,4
Kr	0,8	4,3	El	0,2	7,1
vdM	0,2	6,7	Ro	0,2	3,9
			Vo	0,5	3,9
			He	0,0	3,7
			De	0,8	7,2
			Dij	0,4	5,6
			Hu	0,0	2,2
Gem. 15 personen			Gem. 20 personen		
	0,21	2,86		0,37	5,10



Figuur 34 - ACTH-test I (1,6 E/8 uur): invloed op de cortisolspiegel in het bloed

A Bloedspiegel tijdens het infuus

B 'Zuiver' effect (verschil tussen ACTH-test I en glucose controle test)

Tabel 27 - ACTH-test I (1,6 E/8u)

CARA (astma) patienten	Bloedspiegels corticosteron- en cortisol in µg/100 ml				Urine		Eos. leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed		
	16 uur	20	22	24	17-oxo(=keto) steroiden mg/24 uur	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden	16	20	24
Te	0,0-0,0	0,3- 6,8	0,4- 7,4	0,3- 2,4	21,2	18,4	331	438	406
Mo	0,0-2,6	0,3- 4,1	—	0,2- 4,8	—	—	250	268	284
Ve	0,0-0,0	0,2- 7,4	—	0,0- 1,3	19,4	13,4	560	584	309
Sh	0,2-5,8	0,0-10,2	0,4-13,1	0,2- 6,9	17,4	13,4	630	344	553
Sm	0,4-5,4	1,1-14,2	1,4-13,2	0,0- 3,4	—	—	661	360	213
Wi	0,5-7,2	1,0-14,3	0,5-11,9	0,3-10,6	—	—	1091	728	521
Ba	0,5-3,4	0,4- 5,2	0,5- 7,3	0,3- 7,8	14,2	14,7	69	41	50
de R	0,1-1,5	0,5- 7,8	0,2- 7,4	0,8- 6,5	21,5	14,9	81	128	134
Go	0,6-3,0	0,6- 7,3	0,4- 9,7	0,7-10,8	17,3	17,2	428	394	275
Hu	0,0-3,5	0,0- 4,3	0,0- 3,0	0,0- 0,9	8,4	8,3	128	84	131
Bo	0,0-0,4	—	0,0- 3,2	0,0- 0,2	9,7	11,1	1066	874	849
De	0,0-3,9	0,0-12,1	0,0-11,2	0,0- 3,9	14,4	19,5	418	346	91
Gem. 8 personen	0,3-3,2	0,5- 8,7	0,4-10,0	0,3- 5,5	18,5	15,0	459	361	309
Gem. 12 personen	0,2-3,1	0,4- 8,5	0,4- 8,7	0,2- 5,0	15,9	14,5	476	382	318

Tabel 27 - (vervolg)

Controle personen	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml				Urine		Eos. leucocyten per mm³ bloed		
	Naam	16 uur	20	22	24	17-oxo(=keto) steroiden mg/24 uur	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden	16	20
Ka	0,5-9,7	0,8-12,5	0,8-12,4	0,2- 8,0	20,8	13,0	150	147	131
Wa	0,2-4,5	0,3- 6,3	0,5- 8,2	0,1- 3,7	19,9	12,7	134	244	172
Oo	0,6-9,9	0,5- 9,5	0,4- 8,9	0,6-13,2	19,2	10,6	272	259	331
Ja	0,7-4,1	0,2- 4,6	0,2- 2,4	0,7- 6,9	—	—	272	346	466
Vo	0,0-4,8	0,6- 7,4	0,2- 6,7	0,4- 8,2	16,7	13,8	41	25	47
Vs	1,2-7,4	0,8-11,9	0,3-12,5	0,3- 9,1	32,2	24,9	47	65	56
Vi	0,3-4,8	0,1- 6,7	0,0- 3,0	0,0- 3,2	23,0	15,1	194	197	175
De	0,1-7,3	0,4- 9,5	—	0,2- 4,7	—	—	381	337	406
Lu	0,8-4,1	0,4- 6,9	1,0-14,9	1,2-13,2	—	—	56	91	41
Pi	0,0-1,5	0,0- 4,5	0,1- 7,1	0,0- 8,2	23,3	28,5	122	137	137
Ko	0,5-5,0	0,7- 6,1	0,6- 9,3	—	24,8	14,6	153	167	178
Gem. 8 personen	0,4-6,6	0,5- 8,5	0,3- 7,7	0,3- 7,1	22,0	15,0	186	204	223
Gem. 11 personen	0,4-5,7	0,4- 7,8	0,4- 8,5	0,4- 7,8	22,5	16,6	165	183	195

Tabel 28 - Glucose test.

CARA(astma) patienten	Bloedspiegels Corticosteron en cortisol in µg/100 ml			Urine		Eos. leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed		
				17-oxo(=keto) steroiden mg/24 uur	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden			
Naam	16 uur	20	24			16	20	24
Te	0,1-0,9	0,4-1,0	0,7-6,5	—	—	491	525	469
Mo	0,0-0,6	0,0-0,0	0,9-5,8	10,7	—	378	284	306
Ve	0,2-1,1	0,2-2,8	0,1-0,0	16,3	8,7	453	421	440
Shok	0,0-1,5	0,0-0,6	0,0-2,2	12,4	12,0	531	559	650
Sma	0,4-5,4	0,0-0,4	0,1-2,6	—	—	808	668	656
Wie	0,3-3,6	0,2-2,4	0,2-1,3	14,8	11,4	1103	1082	1200
Ba	0,4-4,8	0,1-1,3	0,4-3,9	10,4	16,3	28	59	50
de R	0,2-3,2	0,5-1,6	0,6-3,6	14,3	19,3	50	116	47
Gem. 8 personen	0,2-2,6	0,2-1,3	0,4-3,2	13,1	13,5	480	464	477

Controle personen	Plasmaspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml			Urine		Eos. leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed		
				17-oxo(=keto) steroiden mg/24 u	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden			
Naam	16	20	24			16	20	24
Ka	0,2-3,4	0,0-0,0	0,2-4,1	13,5	12,9	116	122	153
Wa	0,5-6,1	0,0-0,7	0,1-1,7	22,6	15,9	244	231	240
Oo	0,2-4,5	0,4-2,8	0,4-6,5	27,1	7,6	297	344	337
Ja	0,2-5,0	0,0-2,4	0,5-7,9	26,1	11,9	313	337	375
Vo	0,5-6,3	0,5-6,3	0,2-1,9	13,0	11,1	106	153	200
Vs	0,6-5,4	0,3-3,4	0,4-4,2	29,0	19,5	81	78	100
V	0,3-4,8	0,2-2,1	0,3-4,4	26,2	18,5	225	253	290
De	0,2-5,2	0,2-2,4	0,1-3,2	28,9	23,3	375	362	387
Gem. 8 personen	0,4-5,1	0,2-2,5	0,3-4,1	23,3	15,1	220	235	260

patienten iets lager waren dan bij de controlepersonen, een tendens welke we onder omstandigheden van rust reeds eerder tegenkwamen (blz. 179). Het verschil tussen de overeenkomstige waarden tijdens het ACTH en het glucose-infuus is waarschijnlijk de beste maatstaf voor het eigenlijke ACTH-effect (tabel 29a). Houden we bovendien nog rekening met de kleine verschillen in uitgangswaarden dan krijgen we de resultaten in tabel 29b en figuur 34b vermeld. Statistische bewerking (variantie-analyse) toonde aan dat het ACTH een significant effect had in beide groepen. Tussen beide groepen bestond slechts een gering verschil, waarbij de patienten iets sterker reageerden. Het verschil bleek echter niet significant.

De uitscheidingen van 17-oxosteroiden en totale 17-oxogene steroïden toonden op de dagen van de ACTH en de glucosetest slechts geringe verschillen en lagen in dezelfde orde van grootte als tijdens het normale dagpatroon.

De eosinophiele leucocyten toonden in de CARA(astma)groep een tendens tot dalen, welke tendens statistisch niet significant bleek. De controlepersonen daarentegen toonden als groep geen invloed van het ACTH-infuus, hetgeen duidelijk blijkt bij vergelijking met de waarden tijdens het glucose-infuus. De lichte tendens tot stijgen zal ongetwijfeld hebben samengehangen met de dagschommeling.

Enkele punten vallen hierbij toch in het oog. In de eerste plaats blijkt dat in de controlegroep bij vrijwel geen enkele persoon een duidelijke neiging tot dalen van de eosinophiele leucocyten aanwezig is. Dit in tegenstelling tot de astma-groep waarbij 8 van de 12 personen een daling van 30% of meer van de uitgangswaarden na 4 of 8 uur optrad. Daar dit vooral geschiedde bij de patienten met hoge uitgangswaarden, heeft dit het groepsgemiddelde sterk beïnvloed. Bij de patienten met een uitgangswaarde boven  $400/\text{mm}^3$  (waarden die bij de controlepersonen niet aanwezig waren) trad bij 6 van de 7 personen een daling van 30% of meer op, bij de 7e patient was de daling ca. 20%. In de 2e plaats zullen we ook rekening moeten houden met de stijging van de cortisolspiegel in het bloed. Bekijken we de personen bij wie de cortisolspiegel steeg tot  $12 \mu\text{g}\%$  of meer, dus tot dezelfde grootteorde welke bij de normale dagvariatie 's morgens wordt bereikt, dan trad bij alle 4 CARA(astma)patienten bij wie dit het geval was een daling van de eosinophiele leucocyten van 30% of meer op. Bij de 4 vergelijkbare controlepersonen was geen daling aanwezig. Nu hadden alle 4 genoemde patienten uitgangswaarden boven  $400/\text{mm}^3$  hetgeen misschien de oorzaak van dit verschil in reactiewijze is. Wel willen we hier nog opmerken dat zowel de astmapatienten als de controlepersonen een duidelijke dagschommeling van de eosinophiele leucocyten vertoonden.

Tabel 29 a - Effect ACTH-test I

CARA (astma) patienten		Effect op cortisolspiegel in het bloed (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )		
Naam		16 uur	20 uur	24 uur
Te		—0,9	+ 5,8	—4,1
Mo		+2,0	+ 4,1	+1
Ve		—1,1	+ 4,6	+1,3
Sh		+4,3	+ 9,6	+4,7
Sm		0	+13,8	+0,8
Wi		+3,6	+11,9	+9,3
Ba		—1,4	+ 3,9	+3,9
de R		—1,7	+ 6,2	+2,9
Gem. 8 personen		+0,6	+ 7,5	+2,5

Controlepersonen		Effect op cortisolspiegel in het bloed (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )		
Naam		16 uur	20 uur	24 uur
Ka		+6,3	+12,5	+3,9
Wa		—1,6	+ 5,6	+2,0
Oo		+5,4	+ 6,7	+6,7
Ja		—0,9	+ 2,2	—1,0
Vo		—1,5	+ 1,1	+6,3
Vs		+2,0	+ 8,5	+4,9
Vi		0	+ 4,6	—1,2
De		+2,1	+ 7,1	+1,5
Gem. 8 personen		+1,3	+ 6,0	+3,0

*B<sub>2</sub> ACTH-test II (75 E/8 uur)*

Een maximale ACTH-prikkeling heeft, zoals uit tabel 30 blijkt een sterke stijging van de corticosteron en cortisolspiegels in het bloed tot gevolg. Deze stijging was voor de patienten en voor de controlepersonen vrijwel gelijk (tabel 30, figuur 35a), ook indien zoals boven beschreven, rekening wordt gehouden met de invloed van dagschommeling en proefomstandigheden (glucose-test), zoals moge blijken uit tabel 31, figuur 35b. De uitscheiding van totale 17-oxo(=keto)gene steroiden steeg tot gelijke hoogte bij de patienten en controlepersonen. De 17-oxosteroid-uitscheiding steeg in vergelijking met de waarde onder normale dagelijkse omstandigheden (tabel 30) in absolute mate ongeveer gelijk, het verschil tussen beide groepen bleef dus aanwezig (statistisch significant  $p = 0,01$ ). De eosinophiele leucocyten toonden bij beide groepen een sterke daling tot zeer lage waarden.

Tabel 29b - Effect ACTH-test I, rekening houdend met de ongelijke uitgangswaarden

CARA(astma) patienten		Effect op cortisolspiegel in het bloed (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )		
Naam		16 uur	20 uur	24 uur
Te	0	+ 6,7	—3,2	
Mo	0	+ 2,1	—1	
Ve	0	+ 5,7	+ 2,4	
Sh	0	+ 5,3	+ 0,4	
Sm	0	+ 13,8	+ 0,8	
Wi	0	+ 8,3	+ 5,7	
Ba	0	+ 5,3	+ 5,3	
de R	0	+ 7,9	+ 4,6	
Gem. 8 personen	0	+ 6,9	+ 1,9	

Controlepersonen		Effect op cortisolspiegel in het bloed (in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )		
Naam		16 uur	20 uur	24 uur
Ka	0	+ 6,2	—2,4	
Wa	0	+ 7,2	+ 3,6	
Oo	0	+ 1,3	+ 1,3	
Ja	0	+ 3,1	—0,1	
Wo	0	+ 2,6	+ 7,8	
Vs	0	+ 6,5	+ 2,9	
Vi	0	+ 4,6	—1,2	
De	0	+ 5,0	—0,6	
Gem. 8 personen	0	+ 4,6	+ 1,4	

### *B<sub>3</sub> Pyrexal®test*

De reactie, welke optrad na toediening van 0,1E pyrexal® intraveneus is weergegeven in tabel 32 t/m 34, figuur 36a. Zowel de patienten als de controlepersonen toonden een lichte temperatuursreactie tot respectievelijk 37,7°C en 37,8°C (zie tabel 32) en kortdurende, lichte symptomen van hoofdpijn, spierpijn en rillerigheid. Bij beide groepen trad een matige stijging van de corticosteron en cortisolspiegels in het bloed op, bij de controlepersonen in iets sterkere mate (tabel 32). Om dezelfde redenen als bij de ACTH-tests deden we ook hier een controle-test, thans met 0,5 cc fysiologisch zout intraveneus. Het resultaat hiervan kwam vrijwel overeen met dat van de glucose controletest (tabel 33). Het uit beide curven afgeleide zuivere pyrexal effect op de cortisolspiegels vinden we weergegeven in tabel 34 en figuur 36b. Het verschil tussen de tijden bleek statistisch significant ( $p = 0,025$ ),

Tabel 30 - ACTH-test II (75 E)

CARA(astma) patienten	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml			Urine		Eos. leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed		
				17-oxo(=keto) steroiden mg/24 u	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden mg/24 u			
Naam	16 uur	20	24			16	20	24
Te	0 -0,7	4,2-21,6	5,5-30,7	31,0	37,6	351	192	87
Mo	0 -0,2	7,2-32,4	7,8-33,0	13,1	19,1	324	231	36
Ve	0 -1,7	0,8-24,4	4,8-28,8	13,2	20,3	450	147	24
Sk	0 -5,4	4,0-22,8	5,5-40,7	23,2	22,5	531	261	30
Sa	0,2-3,9	4,4-25,5	5,4-29,4	17,2	37,8	660	237	9
Wi	0,5-3,9	4,8-29,8	3,9-35,3	23,9	49,0	792	186	18
Gem. 6 personen	0,1-2,6	4,2-27,1	5,5-33,0	20,3	31,0	518	209	34

Controle Personen	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml			Urine		Eos. leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed		
				17-oxo(=keto) steroiden mg/24 u	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden mg/24 u			
Naam	16	20	24			16	20	24
Ka	0 -4,5	4,1-33,1	4,6-33,1	20,0	31,6	147	57	9
Wa	0 -3,3	4,1-27,9	4,4-39,4	34,8	18,5	222	153	18
Oo	0 -2,2	4,2-26,4	6,2-30,0	32,6	24,6	168	201	21
Ja	0,2-4,1	3,4-21,6	5,3-30,7	36,1	21,9	321	234	36
Lu	0,4-5,4	4,2-29,2	4 -29,2	36,9	45,5	105	33	6
Vo	0 -3,2	2 -22,7	m -21,0	38,4	44,9	33	30	0
Gem. 6 personen	0,1-3,8	3,7-26,8	4,9-30,6	33,1	31,2	166	118	15



Tabel 31 - Effect ACTH-test II,

rekening houdend met ongelijke uitgangswaarden

CARA (astma) patienten		Cortisolwaarden bloed				
Naam	16	20	24	16	20	24
Te	—0,2	+20,6	+25,2	0	+20,8	+25,4
Mo	—0,4	+32,4	+27,2	0	+32,8	+27,6
Ve	—0,6	+21,6	+28,8	0	+22,6	+29,4
Sk	+3,9	+22,2	+38,5	0	+18,3	+34,6
Sa	—1,6	+25,1	+26,8	0	+26,7	+28,4
Wi	+0,3	+27,4	+34	0	+27,1	+33,7
Gem. 6	+0,2	+24,9	+30,1	0	+24,7	+29,9

Controlepersonen		Cortisolwaarden bloed				
Naam	16	20	24	16	20	24
Ka	+1,1	+33,1	+29,0	0	+32	+27,9
Wa	—2,8	+27,2	+37,7	0	+29	+40,5
Oo	—2,3	+23,6	+23,5	0	+25,9	+25,8
Ja	—0,9	+19,2	+22,8	0	+20,1	+23,7
Vo	—3,1	+16,4	+19,1	0	+19,5	+22,2
Gem. 5	—1,6	+23,9	+26,4	0	+25,3	+28,0

Tabel 32 - Pyrexal Test

						Urine		Temperatuur °C									
CARA (astma) patienten	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml					17-oxo(= keto) steroiden mg/24 u	totale 17-oxo (= keto)gene steroiden mg/24 u										
Naam	16 uur	18	20	22	24			16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Ba	0 -3,2	0,4-6,3	0,2- 6,5	0 - 0	0 -1,0	11,8	13,3	37	37	37	37,1	37,3	37,3	37,5	37,2	37	
de R	0 -0,4	0,7-4,1	0,2- 5,2	0,1- 2,8	0,2-1,2	14,8	14,7	37,2	37	37	37	37,5	37,3	37,2	37,1	37	
Hu	0,2-5,2	0 -1,1	0 - 6,9	0,8-12,3	0 -3,2	9,0	9,0	37,4	37,5	37,4	37,4	37,7	38,3	37,9	37,5	37,4	
Fr	0 -0,6	0,5-3,3	0,1- 2,8	0,1- 4,5	0,1-3,5	22,8	19,1	36,9	37	37	37,1	37,4	37,6	37,2	37,2	37,3	
Bo	0 -1,3	0 -2,2	0 - 1,9	0 - 1,7	0 -1,3	10,3	8,4	37	37,1	37,1	37,2	37,3	37,4	37,4	37,3	37,1	
De	0 -2,2	0 -2,6	0 - 7,6	0 - 5,9	0 -1,3	13,2	14,0	37,1	37,1	37,1	37	37,5	38,0	38,4	38,0	37,6	
Gem. 6 personen	0 -2,1	0,3-3,3	0,1- 5,2	0,2- 4,5	0,1-1,9	13,7	13,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,4	37,7	37,6	37,4	37,2	

CARA (astma) patienten	Eosinophiele leucocyten per mm³ bloed					Leucocyten per mm³ bloed				
Naam	16	18	20	22	24	16	18	20	22	24
Ba	72	41	91	75	91	3200	4600	6200	6000	5400
de R	138	66	63	53	94	4400	5700	7800	6600	6500
Hu	97	134	125	119	119	3500	4000	6000	8000	7300
Fr	344	338	313	232	250	5200	6100	7500	8300	7800
Bo	936	969	931	583	375	6800	8700	10700	14200	8900
De	491	507	397	203	219	6200	8800	11800	9800	8600
Gem. 6 personen	346	343	320	228	191	4883	6317	8333	8817	7417

Controle- personen						Urine		Temperatuur °C									
	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml					17-oxo(=keto) steroiden mg/24 u	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden mg/24 u										
Naam	16	18	20	22	24			16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Ga	0,4-2,6	0,5-6,3	0,5- 7,6	0,5- 9,3	0,2-3,0	22,1	16,5	37,1	37,1	37,1	37,2	37,3	37,5	37,8	37,7	37,7	
Ma	0,1-3,2	0,5-4,3	0,5- 8,9	0,6- 6,3	0,5-3,3	23,8	16,4	37,1	37,1	37,1	37,2	37,5	37,7	37,7	37,5	37,3	
El	0 -2,2	0,6-3,2	0,2- 8,2	0,3- 7,8	0,5-4,1	-	-	36,9	36,8	36,9	37	37,6	38,2	38,2	37,8	37,3	
Ro	0,2-3,7	0,2-4,3	1,1-18,6	0,2- 8,7	0,4-3,7	22,5	16,3	37	36,7	37	37	37,6	38,1	38	37,7	37,4	
Vo	0,2-3,0	0,2-3,7	0,3- 3,9	0,2- 7,8	0,2-2,8	25,7	16,2	37	36,9	37,1	37,2	37,2	37,1	37,2	37,1	37,2	
He	0 -7,4	0 -3,0	0 - 4,7	0 -10,0	0 -3,2	17,8	17,2	36,9	37,0	37,1	37,2	37,6	37,9	38,1	37,8	37,4	
Gem. 6 personen	0,2-3,7	0,3-4,1	0,4- 8,7	0,3- 8,3	0,3-3,4	22,4	16,4	37,0	36,9	37,1	37,1	37,5	37,7	37,8	37,6	37,4	

Controle- personen	Eosinophiele leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed				
	16	18	20	22	24
Ga	303	281	300	153	206
Ma	69	75	84	66	81
El	234	247	281	162	141
Ro	191	181	181	59	59
Vo	113	156	162	178	162
He	135	113	122	97	78
Gem. 6 personen	174	176	188	119	121

Tabel 33 - Physiologische zouttest

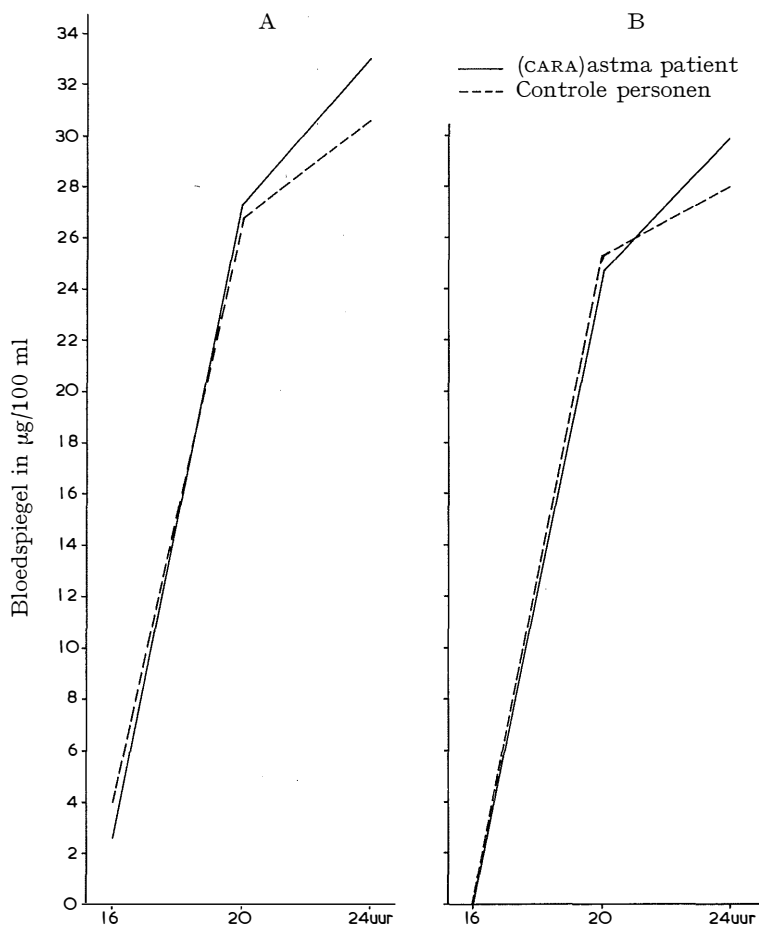
CARA (astma) pa- tienten	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml					Urine		Eos. leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed				
	16 uur	18	20	22	24	17-oxo(=keto) steroiden in mg/24 uur	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden in mg/24 uur	16	18	20	22	24
Ba	0,3-3,5	0,3-3,5	0,6-3,5	0,5-0,9	0 -3,3	13,4	8,9	63	93	54	30	72
de R	0,5-0	0,4-2,2	0,8-2,6	0,4-1,1	0,4-1,3	13,6	11,9	90	141	72	96	108
Hu	0 -0,7	0 -0	0,2-0,4	0 -3,2	0 -1,7	—	—	117	141	153	72	123
Fr	0,1-1,7	0,1-5,0	0 -1,9	0 -1,1	0,1-6,1	19,8	16,4	330	369	267	291	264
Bo	0 -1,7	0 -1,1	0 -1,1	0 -0	0 -0	11,6	9,1	975	990	990	993	939
De	0 -4,1	0,1-2,2	0 -0,2	0 -0	0 -0	11,4	12,9	528	501	501	507	501
Gem. 6 personen	0,1-2,0	0,1-2,3	0,2-1,6	0,1-1,1	0,1-2,1	14,0	11,8	351	378	339	333	333
Controle- personen	Bloedspiegels corticosteron en cortisol in µg/100 ml					Urine		Eos. leucocyten per mm <sup>3</sup> bloed				
	16	18	20	22	24	17-oxo(=keto) steroiden in mg/24 uur	totale 17-oxo (=keto)gene steroiden in mg/24 uur	16	18	20	22	24
Naam												
Ga	0,6-6,5	0,4-3,5	0,2-1,3	0,4-7,4	0,2-0,9	24,3	16,3					
Ma	0,6-5,4	0,5-4,3	0,4-3,5	0,4-1,9	0,5-1,5	26,8	14,0					
El	0,1-7,1	0,3-3,2	0 -0,2	0 -0,9	0,2-1,9	—	—					
Ro	0,2-3,9	0,3-3,3	0,3-4,8	0,7-6,5	0,7-7,1	—	—	75	84	84	63	66
Vo	0,5-3,9	0,3-2,2	0,3-1,9	0,3-1,1	0,3-1,7	16,8	15,9					
He	0 -3,7	0 -2,1	0 -0,6	0 -0	0 -0,6	—	—					
Gem. 6 personen	0,3-5,1	0,3-3,1	0,2-2,1	0,3-3,0	0,3-2,3	—	—					

Tabel 34 - 'Effect' pyrexal test

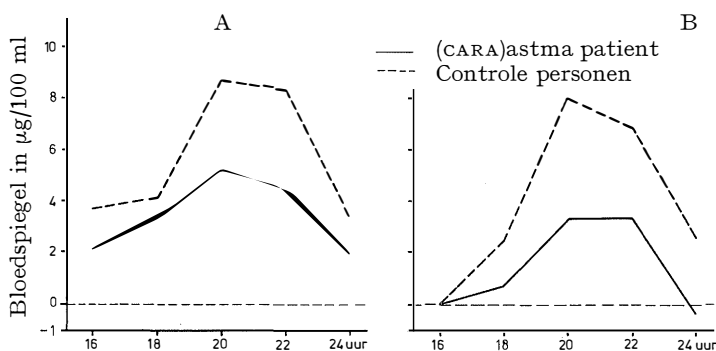
CARA (astma) patienten Naam	Effect op cortisolspiegel in het bloed in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$					Effect op de cortisolspiegel in het bloed in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ rekening houdend met de ongelijke uitgangswaarden				
	16 uur	18	20	22	24	16	18	20	22	24
Ba	—0,3	+2,8	+3,0	—0,9	—2,3	0	+3,1	+3,3	—0,6	—2,0
de R	+0,4	+1,9	+2,6	+1,7	—0,1	0	+1,5	+2,2	+1,3	—0,5
Hu	+4,5	+1,1	+6,5	+9,1	+1,5	0	—3,4	+2,0	+4,6	—3
Fr	—1,1	—1,7	+0,9	+3,4	—2,6	0	—0,6	+2,0	+4,5	—1,5
Bo	—0,4	+1,1	+0,8	+1,7	+1,3	0	+1,5	+1,2	+2,1	+1,7
De	—1,9	+0,4	+7,4	+5,9	+1,3	0	+2,3	+9,3	+7,8	+3,2
Gem. 6 personen	+0,2	+0,9	+3,5	+3,5	—0,2	0	+0,7	+3,3	+3,3	—0,4

Controle personen Naam	Effect op de cortisolspiegel in het bloed in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$					Effect op de cortisolspiegel in het bloed in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ rekening houdend met de ongelijk uitgangswaarden				
	16	18	20	22	24	16	18	20	22	24
Ga	—3,9	+2,8	+ 6,3	+ 1,9	+2,1	0	+6,7	+10,2	+ 5,8	+6
Ma	—2,2	0	+ 5,4	+ 4,4	+1,8	0	+2,2	+ 7,6	+ 6,6	+4
El	—4,9	0	+ 8,0	+ 6,9	+2,2	0	+4,9	+12,9	+11,8	+7,1
Ro	—0,2	+1,0	+13,8	+2,2	—3,4	0	+1,2	+14,0	+ 2,4	—3,2
Vo	—0,9	+1,5	+ 2,0	+ 6,7	+1,1	0	+2,4	+ 2,9	+ 7,6	+2,0
He	+3,7	+0,9	+ 4,1	+10,0	+2,6	0	—2,8	+ 0,4	+ 6,3	—1,1
Gem. 6 personen	—1,4	+1,0	+ 6,6	+ 5,4	+1,1	0	+2,4	+ 8,0	+ 6,8	+2,5



Figuur 35 - ACTH-test II (75 E/8 uur): invloed op de cortisolspiegel in het bloed  
 A. bloedspiegel tijdens het infuus  
 B. 'zuiver' effect (verschil tussen de ACTH-test II en de glucose controletest)



Figuur 36 - Pyrexal® test (0,1 E i.v.): invloed op de cortisolspiegel in het bloed  
 A. bloedspiegel tijdens de test  
 B. 'zuiver' effect (verschil tussen de pyrexal® test en controletest)

tussen de beide groepen echter niet (variantie-analyse). Wel bleek het verschil tussen de hoogst bereikte waarden significant ( $p < 0,05$ , 'Student's T-test').

De eosinophile leucocyten toonden bij beide groepen enige daling. Het effect en het verschil tussen beide groepen bleken echter niet significant. De uitscheiding van de 17-oxosteroiden en 17-oxogene steroiden over de 24-uurs-periode bleek vrijwel niet beïnvloed.

Tenslotte deden we nog een oriënterend onderzoek naar de cortisol-verdwijningscurve in het bloed na toediening van 1 mg cortisol/kg lichaamsgewicht intraveneus. Ook deze test werd onder dezelfde omstandigheden als de bovengenoemde stimuleringsproeven tussen 16 en 24 uur verricht. Uit de in tabel 35 vermelde resultaten blijkt dat er hierbij geen significant verschil bestond tussen de curven bij de CARA-(astma)patienten en controlepersonen.

Tabel 35 - Cortisol verdwijningscurve

CARA (astma) patienten	Bloedspiegels van corticosteron en cortisol				
	16 uur	18	20	22	24
Kr.	0,8-4,3	0,6 -40,2	0,5-21,6	0,2- 6,9	0,5 - 3,35
Ba.	0,8-6,7	0,6 -31,8	0,3-11,9	0,7- 7,1	0,6 -14,5
de R.	0 -3,9	0,2 -35,7		0,4- 5,2	0,55- 3,55
Hu.	0,4-8,4	0,55-47,4	0 -24,2	0 -11,7	0 - 4,1
Fr.	0,1-2,4	0 -37,4	0,2-24,4	0 -11,35	0 - 5,8
Bo.	0 -3,35	0,2 -42,2	0 -22,3	0 - 9,1	0 - 4,65
De.	0 -0,6	0 -48,7	0 -25,5	0 -10,4	0 - 1,7
v.d.M.	0,2-6,7	0,2 -34,6	0,1-18,2	0 - 5,0	0 - 0
gem. 8 pers.	0,3-4,5	0,3 -39,7	0,2-21,1	0,2- 8,3	0,2 - 4,7
Controle personen	Bloedspiegels van corticosteron en cortisol				
	16	18	20	22	24
El.	0,2-3,0	0,8 -41,6	0,3-21,4	0,4-18,0	0,1 - 6,1
Ro.	0,4-1,3	0,6 -36,6	0,6-23,1	0,3-12,3	0,1 - 5,6
Do.	0,8-7,2	0,5 -42,2	0,9-32,4	0,6-19,3	0,5 - 7,4
Ko.	0,3-4,5	0,6 -61,4	0,4-29,2	0,5- 8,2	0,3 - 5,6
Dij.	0,4-5,6	0,4 -39,4	0,2-27,2	0,5-12,8	0,5 - 5,2
Hu.	0 -2,2	0,4 -51,7	0,2-15,25	0,5-10,2	0 - 4,1
gem. 6 pers.	0,3-4,0	0,5 -48,1	0,4-25,0	0,5-13,5	0,3 - 5,7

## DISCUSSIE

Bij de bespreking van onze gegevens en de toetsing hiervan aan de gegevens uit de literatuur willen we ons wat dit laatste betreft voornamelijk beperken tot die literatuurgegevens, welke afkomstig zijn van onderzoeken waarbij een adaequaat eigen controleonderzoek is verricht en waarbij rekening is gehouden met de invloed van mogelijke luchtweginfecties. Speciale aandacht willen we daarbij besteden aan het recente, uitvoerige onderzoek van v. D. STRAETEN (1964), dat met name wat patientenkeuze en onderzoekomstandigheden betreft in grote mate overeenkomt met ons eigen onderzoek.

Allereerst zullen we trachten op de ter beschikking staande gegevens een oordeel te vormen over het al dan niet aanwezig zijn van een stoornis in de bijnierschorsfunctie bij CARA(astma)patienten en zo ja, waar deze gelokaliseerd is.

Zijn er argumenten voor een dergelijke stoornis, dan komt de vraag aan de orde of deze primair dan wel secundair is.

Tenslotte, en met het voorgaande nauw samenhangend, zullen we proberen de betekenis van een dergelijke stoornis na te gaan, met name of hiervan een gunstig of ongunstig effect op het astmatische proces te verwachten is.

#### **A. Aanwijzingen voor het bestaan van een stoornis in de activiteit van het hypofyse-bijnierschorsstelsel bij CARA(astma)-patienten**

De uitscheiding van *17-oxo(=keto)steroiden* bleek dus bij onze patienten significant verlaagd. We moeten hierbij echter opmerken dat tot onze spijt geen controle werd verricht op het volledig verzamelen van de 24-uurs urine door middel van bepaling van het creatininegehalte. We kunnen dus niet geheel uitsluiten dat er bij een enkele patient of proefpersoon wat urine verloren is gegaan. Doch dit geldt voor beide groepen en het lijkt zeer onwaarschijnlijk dat bij de patienten zoveel meer urine verloren is gegaan dan bij de controlepersonen, dat hierdoor het resultaat wezenlijk is beïnvloed.



Verder is het niet zeker dat de mate van lichamelijke activiteit tijdens de onderzoeksperiode voor beide groepen gelijk is geweest. Wel waren beide groepen in de kliniek opgenomen, verrichtten geen werkzaamheden en werd met beide afgesproken dat lichamelijke inspanning (hardlopen bijvoorbeeld) zou worden vermeden. Groot zal het verschil dus niet zijn geweest, terwijl bovendien door ISRAELS (1952) reeds werd aangetoond dat lichamelijke activiteit slechts weinig invloed heeft op de 17-oxosteroid-uitscheiding.

Een ander bezwaar kan gelegen zijn in het feit dat onze gegevens niet onder volledig gelijke omstandigheden verkregen zijn. Bij de patiënten werd immers bij 3 van de 11 uitgegaan van waarden, verkregen bij het ambulante dagpatroon. Bij de controlepersonen was dit bij 6 van de 11 het geval. Dit was nodig daar bij de 3 andere patiënten tijdens het ambulante dagpatroon de 17-oxosteroid-bepaling mislukt is. De overige bepalingen werden verricht tijdens een controledag gedurende de opnameperiode, die vooraf ging aan de verdere onderzoeken. Het verschil is dus dat tijdens de controledag niet om de 4 uur een venepunctie en vingerprik werd gedaan. Uit de verkregen gegevens blijkt echter niet dat het genoemde verschil een invloed heeft gehad op de uitkomsten, noch bij de patiënten, noch bij de controlepersonen.

Ook zijn de patiënten en controlegroepen misschien niet volledig vergelijkbaar daar de laatste 7 van de 11 controlepersonen studenten waren, die qua levensgewoonten misschien niet geheel vergelijkbaar zijn met de bevolkingsgroepen waaruit onze patiënten en overige controlepersonen afkomstig waren. Dat dit echter op dit facet van het onderzoek geen belangrijke invloed heeft gehad blijkt uit het feit dat de waarden van de studenten geheel overeenkwamen met die van de overige controlepersonen.

Een punt, dat zeker ook nog ter sprake gebracht dient te worden is de keuze van de patiënten. Allen hadden de typische CARA-symptomen met op de voorgrond benauwdheidsklachten, meestal in aanvallen, maar bij de meeste patiënten was ook het interval niet klachtenvrij. Dit laatste was ook het geval tijdens de onderzoeksperiode, hetgeen nader blijkt uit de longfunctiegegevens. Hoewel geen der patiënten tijdens de onderzoeken een exacerbatie van zijn klachten of een luchtweginfect had, kan toch worden aangenomen dat dit bij de meesten in de recente periode voor het onderzoek wel het geval is geweest. Met name maakten Mo en Wi kort voor het onderzoek een luchtweginfect door. Op de mogelijke betekenis hiervan komen we later nog terug.

Nemen we thans de literatuurgegevens in ogenschouw, dan blijkt dat ook hier meestal een verlaging van de 17-oxosteroid-uitscheiding werd gevonden. Dit althans in die gevallen waar voldoende rekening is gehouden met een adequate controleonderzoek en waarbij met de

invloed van luchtweginfecties is rekening gehouden. (ISRAELS 1952; ALERS 1955; VAN DER STRAETEN (1964). Ook HARVIER c.s. (1950), ERIKSSON-LIHR (1951), VENNING c.s. (1951), DAVIES (1956), LEMON c.s. (1958) en VACCAREZZA (1961) vonden een verlaagde uitscheiding, doch hun gegevens voldoen niet aan de bovengestelde criteria. Dit laatste is ook het geval met de onderzoeken van HIOCO & SAMTER (1950), PYLLKÖ (1955) en KASS & APPLEBY (1960) die vrijwel normale waarden vonden (zie hoofdstuk iv). Wellicht moeten we een uitzondering maken voor het werk van ROSA c.s. (1960) die wel eigen controlegroepen hadden en vermeldde dat hun patiënten tenminste 15 dagen vrij waren van klachten. Nu is hiermee een luchtweginfect niet geheel uitgesloten (en infect kan immers een gunstig effect op de benauwdheidsklachten hebben, zie ISRAELS 1952). Meer waarschijnlijk lijkt het echter dat het hier een groep patiënten betreft waarbij het paroxysmale karakter op de voorgrond stond (meer het beeld dus van het zuivere astma bronchiale). Helaas ontbreken longfunctiegegevens, waaruit zou kunnen blijken dat het interval geheel symptoom vrij was. Zoals boven reeds vermeld hadden de patiënten van Israels, V.d. Straeten en ons zelf tijdens het interval en met name tijdens de onderzoeksperiode wel lichte lasten en longfunctiestoornissen (meer het beeld van de astmatische bronchitis dus). Bovendien had zeker een deel van onze eigen patiënten in de periode van 1 à 2 weken voor het onderzoek wel een excacerbatie, en in enkele gevallen een luchtweginfect.

Concluderend menen we te kunnen stellen dat CARA-patiënten, althans in de leeftijdsgroep van ca. 15-40 jaar, een verlaagde uitscheiding van 17-oxosteroiden hebben, waarbij mogelijk een uitzondering gemaakt dient te worden voor patiënten die enige tijd geheel klachten (en symptoom?)vrij zijn. In hoeverre dit ook geldt voor andere leeftijdsgroepen is nog een open vraag: wel vond V.d. Straeten ook bij oudere mannen een verlaging (hoewel minder sterk dan bij de jonge), doch Israels vond bij vrouwen boven 55 jaar juist een significante verhoging.

Nu is de 17-oxosteroid-uitscheiding voornamelijk een maat voor de produktie van androgenen en slechts in zeer geringe mate voor de produktie van corticosteroiden. Deze androgenen worden bovendien bij de man zowel in de bijnierschors als in de testis geproduceerd. Dat de afname van de 17-oxosteroid-uitscheiding zeker voor een belangrijk deel wordt veroorzaakt door een verminderde androgenenproduktie in de bijnierschors wordt al waarschijnlijk door de overeenkomstige bevinding van Israels bij jonge vrouwen. Wel zijn er aanwijzingen dat ook in de ovaria in beperkte mate androgenen worden geproduceerd, doch ook een volledige uitval hiervan kan de sterke daling van de uitscheiding van 17-oxosteroiden zeker niet geheel verklaren. Een over-

eenkomstige situatie treffen we eveneens bij de man, daar na orchietomie veelal slechts een lichte, vaak niet significante, daling van de van de 17-oxosteroid-uitscheiding optreedt. (zie hoofdstuk III). De produktie van de voornaamste androgenen in de bijnierschors (dehydroepiandrosteron reeds 15 à 20 mg per dag) is dan ook groter dan die in de testes (testosteron ca. 6 mg per dag bij jong volwassen mannen). We kunnen dan ook met grote waarschijnlijkheid stellen dat de produktie van androgenen door de bijnierschors bij de meeste jong volwassen mannelijke en vrouwelijke CARA(astma)patienten, duidelijk vermindert is (althans bij die patienten, die ook in het interval niet klachten- of symptoomvrij zijn). Of ook de androgenenproduktie door de testes (en bij vrouwelijke patienten door de ovaria) verminderd is kan alleen door gericht onderzoek (testosteronproduktie!) worden nagegaan. Gefractionneerd 17-oxosteroiden-onderzoek (Israels) geeft hiervoor onvoldoende informatie over de bron van de metabolieten. Een dergelijk onderzoek lijkt op zichzelf zeker zinvol daar de androgenen van de testes een grotere androgene werkzaamheid bezitten dan die van de bijnierschors (zie hoofdstuk III).

De uitscheiding van de totale 17-*oxo*(=*keto*)gene steroiden bleek in ons onderzoek bij de patienten licht, doch niet significant verlaagd. Overigens gelden hiervoor dezelfde mogelijke bezwaren als boven bij de 17-oxosteroid-uitscheiding vermeld. Ook V.d. Straeten vond een lichte, niet significante verlaging bij zijn astmatici. Zijn resultaten vertonen een frappante gelijkenis met die van ons. DAVIES (1956) vond een verlaagde uitscheiding bij een deel van zijn patienten, ROBSON & KILBORN (1965) geen duidelijk verschil, doch beide onderzoekingen voldoen niet aan de boven omschreven criteria.

Over de uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden (Porter en Silberreactie) hebben we zelf geen gegevens. Van der Straeten vond bij zijn oudere patientengroep een significante verlaging, bij zijn jongere groep was het verschil kleiner en statistisch niet significant. Ook bij de groep oudere en jongere patienten samen was de verlaging niet significant. PELSER & GROEN (1958) daarentegen vonden bij een kleine groep 'astma'patienten, waarbij een groot aantal bepalingen werd verricht, wel significant lagere waarden dan bij hun controlepersonen. Merkwaardig is dat ROSA c.s. (1961) met hun boven reeds besproken onderzoek bij hun klachtenvrije patienten wel een significante vermindering, vonden van de 17-hydroxycorticosteroid-uitscheiding, dit dus in tegenstelling tot hun bevinding met de uitscheiding van 17-oxosteroiden. De onderzoekingen van ŠPÁNÁŘ c.s. (1961), die dus een verlaging vonden, en van KASS & APPLEBY (1960), VACCAREZZA (1961), SJAASTAD c.s. (1962) en ROBSON & KILBORN (1965) die normale waarden vonden, voldoen weer niet aan bovengenoemde criteria.

Samenvattend blijkt dus dat de uitscheiding van 17-oxogene steroïden en van 17-hydroxycorticosteroiden bij astmatici veelal wat verlaagd is gevonden, zij het dat de verschillen soms wel, soms niet significant waren, zodat een definitieve conclusie op grond van deze gegevens niet goed mogelijk is. Nu geven deze methoden wel elk een vrij betrouwbare maatstaf voor de cortisolproductie, doch zijn als groepsreacties waarschijnlijk niet voldoende gevoelig voor subtiele verschillen. Gelukkig zijn er de laatste jaren meer directe methoden ontwikkeld, die een meer gericht onderzoek toestaan, met name naar de bloedspiegels en producties van corticosteron en cortisol.

Onze *bloedspiegels van corticosteron en cortisol*, bepaald op verschillende tijden van de dag, bleken bij de patientengroep 's morgens om 8 en 12 uur wat lager dan bij de overeenkomstige waarden bij de controlepersonen. De verschillen waren echter niet significant en ook de totale curves toonden geen significant verschil.

Gegevens over de betrouwbaarheid van de gebruikte bepalingsmethode worden binnenkort gepubliceerd door Artz. Enkele voorlopige gegevens over de (goede) specificiteit en reproduceerbaarheid vermeldde hij reeds eerder (ARTZ 1961).

Dat verschillen in de proefomstandigheden van betekenis zijn geweest voor onze resultaten lijkt niet waarschijnlijk. Vrijwel het enige verschil zou gelegen kunnen zijn in een verschillende mate van activiteit. Dit kan echter niet groot geweest zijn daar beide groepen in de kliniek opgenomen waren, geen werkzaamheden verrichtten en lichamelijke inspanning vermeden, zoals ook reeds bij de bespreking van de 17-oxosteroid-uitscheiding naar voren is gebracht. Bovendien weken onze, nog nader te bespreken, resultaten van het onderzoek tijdens strenge bedrust weinig af van die bij het ambulante dagpatroon. Een ander punt is misschien het verschil in psychische reactie op de opname, dat mogelijk bij de controlepersonen, speciaal bij de beide studenten, wat anders is geweest. Doch het onderzoek werd eerst enkele dagen na de opname begonnen, waarbij zowel de patienten als de controlepersonen zich geheel aan de omstandigheden leken te hebben aangepast. Een ander facet, namelijk het afwijkende gedrag van de studenten 's morgens om 4 uur zal later nog aan de orde komen bij de bespreking van het dagpatroon in rust. Hier is dit van minder betekenis daar de studenten slechts 2 van de 6 controlepersonen uitmaakten.

Wenden we ons thans weer tot de gegevens uit de literatuur, dan blijkt dat ook Van der Straeten bij zijn bepalingen van het cortisolgehalte in het bloed (methode Van der Vies) in de loop van de dag vrijwel geen verschillen vond tussen zijn patienten en controlepersonen. Zijn proefomstandigheden kwamen geheel overeen met die van ons

(kliniekopname, geen bedrust, beperkte activiteit). Alleen de waarden om middernacht waren zwak significant lager bij de patiënten groep. Gezien de variatiebreedte van zijn methode, vooral in de lagere regionen, meende hij hieraan geen grote waarde te kunnen hechten.

Verder vonden SIEGEL c.s. (1956) een laag normale 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed bij kinderen met asymptomatisch en licht 'astma'. Bij middelmatig en ernstig 'astma' waren de spiegels duidelijk verhoogd. VACCAREZZA (1961) had geen eigen controleserie. ROBSON & KILBORN (1965), die een hoog normale cortisolspiegel vonden vermeldten onvoldoende gegevens om met name een luchtweginfect uit te sluiten.

Ons beperkte onderzoek naar de *bloedspiegels* bij personen *onder volledige bedrustomstandigheden* toonde vrijwel hetzelfde beeld als bij het ambulante dagpatroon. In het oog springend zijn hierbij de lage waarden bij de controlepersonen 's morgens om 4 uur. Zoals bij de weergave van de resultaten op bladzijde 180 reeds is uiteengezet, hangt dit verschijnsel zeer waarschijnlijk samen met het feit dat hier alle controlepersonen studenten waren (die in het algemeen 's morgens vroeg minder actief zijn!).

Significant lagere cortisolspiegels vonden we bij onze patiënten indien we de waarden vergeleken die we 's middags om 4 uur vonden bij patiënten en controlepersonen, die sinds 12 uur in bed lagen. De corticosteronwaarden waren hierbij bij de patiënten eveneens lager, doch dit verschil was statistisch niet significant. Dat het verschil tussen de cortisolspiegels ditmaal sterk significant bleek, hangt zeker mede af van het relatief grote aantal bepalingen dat ons hierbij ter beschikking stond. We moeten hierbij echter wel in het oog houden dat de controlegroep, behalve de eerste 4 personen, grotendeels was samengesteld uit studenten. De gemiddelde waarde van de 4 niet-studenten was echter geheel gelijk aan dat van de studenten.

Enige overeenkomst lijkt aanwezig tussen deze 16-uurs bevindingen en de lagere middernachtelijke waarden van V. d. Straeten. Zelf vonden we bij onze middernachtwaarden echter geen verschillen tussen patiënten en controlepersonen (beide groepen lagen meestal niet voor ca. 10 uur in bed).

Meer relief krijgen onze 16-uurs bevindingen indien we aansluitend de *produktiebepalingen van corticosteron en cortisol* in ogenschouw nemen die eveneens onder bedrustomstandigheden werden verricht door V. d. Straeten. Hierbij bleken immers de astmatici een significant lagere cortisolproductie te hebben dan de controlepersonen. Bij de afzonderlijke leeftijdsgroepen was dit eveneens het geval bij de oudere groepen, bij de jongere was het verschil slechts dubieus significant. De

corticosteronproduktie bij de patienten bleek voor beide leeftijds-groepen niet significant verlaagd.

Tenslotte willen we hier nog vermelden dat ROBSON & KILBORN (1965) bij hun 'astma'patienten een normale cortisolproduktie vonden, doch een eigen controlegroep en voldoende klinische gegevens ontbraken, een deel van hun patienten had waarschijnlijk een chronisch luchtweginfect.

De *cortisol/corticosteron ratio* bleek bij onze 16-uurs bloedwaarden onder rustomstandigheden bij de patienten licht (doch niet significant) verminderd. Dit als gevolg van het feit dat de cortisolwaarden bij de patienten wat duidelijker verlaagd waren dan die van het corticosteron. Tot geheel dezelfde conclusie kwam ook V. d. Straeten op grond van zijn produktiebepalingen. Onze gegevens leveren geen aanwijzing voor een belangrijke wijziging van de genoemde ratio onder normale dagelijkse omstandigheden. Getallenseries, groot genoeg voor statistische bewerking, ontbreken ons hiervoor echter.

De *biologische halfwaardetijd van cortisol* bleek noch in onze eigen experimenten met een farmacologische dosis cortisol, noch bij die van V. d. Straeten met een tracer dosis radioactief cortisol, verschillen te vertonen tussen astmatici en normalen. Ook SJAASTAD c.s. (1962) vonden bij hun 'astma'patienten een normale halfwaardetijd. Verder vonden Sjaastad c.s. geen verschil in de onderlinge verhouding van gemerkt cortisol, cortison, tetrahydrocortisol en tetrahydrocortison in de urine na toediening van een kleine dosis radioactief gemerkt cortisol bij 2 van hun patienten. Hoewel hun onderzoek niet geheel aan de bovenbeschreven criteria voldoet, verdienen deze gegevens toch onze aandacht, temeer daar uit hun overige hormoonbepalingen wel blijkt dat een belangrijke beïnvloeding door een luchtweginfect niet waarschijnlijk is.

Aansluitend willen we nog aanstippen dat V. d. Straeten voor zijn patienten en controlepersonen een gelijk berekend verdelingsvolume ('apparent distribution volume') van cortisol vond en dat de lichaamsvoorraad corticol ('pool') alleen 's avonds licht, doch niet significant, lager was bij de patientengroep.

Een vraag, die tenslotte nog aan de orde dient te komen, is of er aanwijzingen bestaan dat bij CARA(astma)patienten het plasmagehalte *vrij* (niet eiwit-gebonden), dus *biologisch actief cortisol*, lager is dan bij normale personen. Dit lijkt niet het geval. Ten eerste is volgens BEISEL c.s. (1964) het gebied tussen 7 en 200  $\mu\text{g}$  cortisol/100 ml het percentage vrij cortisol ongeveer gelijk. Bij de vrijwel normale totale cortisolspiegel zal dus zeer waarschijnlijk ook het vrije cortisol bij de patienten vrijwel normaal zijn. In de tweede plaats vond ook V. d.

Straeten langs geheel andere weg argumenten voor een normale verhouding tussen vrij en aan transcortine gebonden cortisol. Zowel de normale uitscheiding van vrije 17-hydroxycorticosteroiden in de urine als de normale biologische halfwaardetijd wijzen namelijk op een normale mate van binding aan transcortine.

De gegevens over de bloedspiegels en produktieproeven van corticosteron en cortisol samenvattend blijkt het dus dat tijdens bedrust de produktie van cortisol en onder bepaalde omstandigheden ook de bloedspiegel van cortisol bij CARA(astma)patienten licht, doch significant verlaagd zijn. Voor corticosteron zijn deze verschillen minder sterk en tot dusver niet significant. Tijdens matige dagelijkse activiteit is ook het verschil voor cortisol, althans voor de bloedspiegels, niet of in veel mindere mate (bij ons onderzoek niet significant) aanwezig. Hierbij gaat zich dus de vraag voordoen naar de gevoeligheid van de bijnierschors bij CARA(astma)patienten voor stimulering.

*De reactie van de bijnierschors op prikkeling met ACTH*, beoordeeld naar de veranderingen van de cortisolspiegel in het bloed, bleek in ons onderzoek bij de CARA(astma)patienten ongestoord. Dit geldt zowel voor de reactie op een geringe als op een krachtige prikkel. De reactie op de geringe prikkel leek bij de patienten daarbij iets sterker dan bij de controlepersonen, doch dit verschil was niet significant.

Daar deze proeven tijdens volledige bedrust zijn verricht ligt in een eventuele verschillende mate van activiteit van de onderzochte personen geen bron voor mogelijke fouten.

Doordat controleproeven werden verricht met alleen een infuuss met het oplosmiddel (glucose) onder overigens geheel dezelfde omstandigheden kon ook de invloed van de reactie van de proefpersonen op de proefomstandigheden worden uitgeschakeld, zodat het zuivere ACTH-effect overbleef.

Een mogelijke storende factor is dat de loopsnelheid van het infuus met de hand moest worden geregeld. Wel werd op een zo regelmatig mogelijke loop toegezien, doch geringe onregelmatigheden konden op deze wijze niet geheel worden voorkomen. Dit geldt uiteraard zowel voor de patienten als voor de controlepersonen, zodat het uiteindelijke resultaat hierdoor weinig beïnvloed zal zijn geweest. Verder bestond weliswaar een deel van de controlepersonen uit studenten, doch deze gedroegen zich geheel als de overige controlepersonen.

De literatuur gegevens, welke alle betrekking hebben op een krachtige ACTH-prikkel, zijn niet eensluidend. SJAASTAD c.s. (1962) vonden een normale reactie van hun bloedwaarden. VACCAREZZA (1961) vond een verminderde reactie, doch had geen eigen controlegroep. Ook ROBSON & KILBORN (1965) zagen een verminderde reactie, waarbij een samenhang met de duur van het (ernstige) 'astma' aanwezig leek.

Het is verder de vraag in hoeverre ook hierbij de keuze van de patienten en de proefomstandigheden het verschil met onze resultaten hebben beïnvloed.

Ook de uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden steeg duidelijk na ACTH-toediening. De reactie (toename van de uitscheiding) was hierbij ongeveer even groot als bij de controlepersonen, terwijl na een lichte prikkel de reactie bij de patienten iets sterker leek. Deze resultaten zijn echter veel minder exact dan die, welke we door middel van de bloedbepalingen konden verkrijgen voor de corticosteroïde functie van de bijnierschors. Allereerst betreft het een vrij grove groepsreactie, waarmee zoals bekend naast metabolieten van de bijnierschorsandrogenen ook die van de testis androgenen en in beperkte mate eveneens van cortisol worden bepaald. Verder werd de uitscheiding per 24 uur bepaald, hetgeen een summatie inhoudt van het ACTH-effect en de waarschijnlijk vrijwel onveranderde normale dagelijkse productie. Bovendien ontbreken zoveel waarden dat het niet mogelijk was voor alle afzonderlijke personen het zuivere ACTH-effect (dat wil zeggen het verschil tussen de resultaten tijdens het ACTH en het controle-infuus) te bepalen. Voorlopig menen we dan ook dat onze gegevens een aanwijzing vormen voor een adaequate reactie van de 17-oxosteroid-uitscheiding in de urine, dus waarschijnlijk van de androgene functie van de bijnierschors, doch dat nader onderzoek nodig is om tot een definitieve conclusie te komen.

De reactie van het hypofyse-bijnierschorsstelsel op een *aspecifieke prikkel* (Pyrexal®) was bij de door ons onderzochte CARA(astma) patienten na een lichte prikkel wat minder sterk dan bij de controlepersonen. Het zuivere effect, verkregen als verschil tussen de waarden na de pyrexal en de controletest, toonde een wat duidelijker verschil. Het verschil in maximale waarden tussen de patienten en controlegroep bleek statistisch significant. Grote betekenis willen we hier echter voorlopig niet aan hechten daar deze verschillen afkomstig waren van vrij kleine groepen en na enkele herleidingen (zie bladzijde 197). Bovendien bestond de controlegroep hier geheel uit studenten.

Zelf beschikken we niet over gegevens die betrekking hebben op een wat zwaardere prikkel. ENGEL c.s. (1958) die een grotere dosis pyrexal® gebruikten in een proefopstelling die goed overeenkwam met die van ons, vonden geen duidelijke verschillen tussen hun 'astma'patienten en controlepersonen (voldoende klinische gegevens betreffende de patienten ontbreken hierbij).

In kort samengevat lijkt dus de ACTH-reactie bij CARA(astma)-patienten ongestoord, zowel op een lichte als op een zware prikkel. De reactie op een lichte aspecifieke prikkel is misschien gestoord, doch dit vraagt nadere bevestiging. De reactie op een sterkere aspecifieke prikkel lijkt op grond van literatuurgegevens intact.



Tot slot willen we de voornaamste gegevens over de bijnierschorsfunctie bij CARA(astma)patienten schematisch samenvatten:

uitscheiding 17-oxo(=keto)steroiden . . . . .	— —
uitscheiding 17-oxo(=keto)gene steroiden . . . . .	~
uitscheiding 17-hydroxycorticosteroiden . . . . .	~ of —
bloedspiegels corticosteron { in rust . . . . .	~
{ lichte activiteit . . . . .	0
bloedspiegels cortisol { in rust . . . . .	—
{ lichte activiteit . . . . .	0
productie corticosteron in rust . . . . .	~
productie cortisol in rust . . . . .	—
stofwisseling cortisol . . . . .	0
cortisol/corticosteron-ratio . . . . .	0
reactie op lichte ACTH-prikkel . . . . .	±?
reactie op maximale ACTH-prikkel . . . . .	0
reactie op lichte aspecifieke prikkel . . . . .	—?
reactie op krachtige aspecifieke prikkel . . . . .	0

- — sterk significant verlaagd
- licht significant verlaagd
- ~ niet significant verlaagd
- 0 niet verlaagd
- ± niet significant verhoogd
- + licht significant verhoogd

In woorden:

Androgene functie: duidelijk afgenomen  
reageert waarschijnlijk wel adaequaat op ACTH

Corticosteroïde  
functie: in rust licht afgenomen, tijdens lichte activiteit  
is het verschil met controlepersonen dubieus  
reageert goed op ACTH  
reageert mogelijk niet geheel normaal op een  
lichte aspecifieke prikkel

We moeten er hierbij wel rekening mee houden dat deze gegevens voornamelijk afkomstig zijn van CARA(astma)patienten die ook in het goede interval niet geheel klachten- en symptoomvrij waren. Bovendien gelden ze voorlopig alleen voor jonge mannen, mogelijk ook voor oudere mannen en jonge vrouwen. Bij oudere vrouwen zijn deze gegevens zeker niet zonder meer geldig.

## B. Lokalisatie van de stoornis in het hypofysebijnierschorssysteem bij CARA(astma)patienten

Thans komt de vraag aan de orde waar de stoornis gelokaliseerd is. Daar er geen aanwijzingen zijn voor een stoornis in de stofwisseling,

met name wat het cortisol betreft, zullen we deze moeten zoeken in de bijnierschors zelf, in de hypophyse of in de hypothalamus en andere hersencentra.

Dat de licht gestoorde corticosteroïde functie van de bijnierschors bij CARA(astma)patienten, welke zich voornamelijk lijkt te uiten onder rustomstandigheden, op een afwijking in de bijnierschors zelf berust lijkt niet waarschijnlijk. De geheel adaequate reactie op ACTH, zowel op een kleine als op een grote dosis, pleit hiertegen.

Eerder komt dus een licht verminderde afgifte van ACTH door de hypophyse in aanmerking. Een argument in deze richting vinden we ook in de gegevens van ANDERSSON (1964). Deze auteur beschreef namelijk bij een groep patienten met 'ernstig astma' na toediening van methopirapon een minder sterke stijging van 17-oxo(=keto)gene steroïden in de urine dan bij controlepersonen. Bij nadere analyse van zijn gegevens blijkt dat de eerste dag beide groepen tot gelijke hoogte stegen, doch dat vooral op de tweede dag de patienten ten achter bleven (uitputting van de hypophyse?). Wel moeten we hierbij denken aan de mogelijkheid van een verminderde reactie van de bijnierschors op een langdurige ACTH-prikkeling. Weliswaar vermeldde Andersson dat de reactie van zijn patienten op ACTH intact was, doch dit betrof slechts een toediening van 2 maal 25 E gedurende 1 dag (getallen en een controleserie ontbreken), terwijl ook onze eigen resultaten alleen betrekking hebben op kortdurende ACTH-toediening. Helaas ontbreken ook bij Andersson voldoende gegevens om het karakter van het 'astma' te beoordelen. De enigszins hogere uitscheiding van 17-oxogenesteroïden op de controledag voor de test doet vermoeden dat de patienten niet alle in een rustige fase verkeerden (infectie?).

Ook onze eigen bevinding dat de reactie op een lichte aspecifieke prikkel licht gestoord is bij een geheel ongestoorde ACTH-reactie kan erop wijzen dat de stoornis in de hypophyse (of hoger) gelokaliseerd is.

Hiernaast dienen we nog de mogelijkheid te overwegen van een stoornis in een andere, directe invloed op de bijnierschors (al dan niet van de hypophyse afkomstig). Gonadotrophinen (BATRINOS c.s. 1962; APOSTOLAKIS c.s. 1962; GEMZELL 1962; MILLS c.s. 1962; KNORR 1963) en groeihormoon (IKKOS & LUFT 1960; SINGER & STACK-DUNNE 1955) hebben waarschijnlijk geen invloed op de produktie van corticosteroïden in de bijnierschors. Wel beschreven MILLS c.s. (1962) een stof in een menselijk hypophyse-extract, die de overgang van progesteron in cortisol stimuleerde, een overgang die niet werd beïnvloed door een commercieel (dierlijk) ACTH-preparaat. De geheel intacte ACTH-reactie, die we bij onze patienten vonden, maakt een stoornis in een dergelijke factor echter niet waarschijnlijk. Verder kunnen we denken aan een invloed van andere, niet van de hypophyse afkomstige, hormonen, met name van androgenen. Hiervan is in het dierexperiment bekend

dat ze een beschermende invloed hebben op de bijnierschorsmorfologie na hypophysectomie (ZIZINE c.s. 1950; RENNELS c.s. 1953) en tijdens cortison-toediening (WINTER c.s. 1953; GAUNT c.s. 1953). Verder stimuleerden androgenen het zuurstofverbruik van bijnierschorsweefsel in vitro (BRUMMELS c.s. 1954). Een invloed van natuurlijke androgenen, met name van testosteron op de bloedspiegel en urine uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden bij de mens werd echter niet gevonden (BROWN & MIGEON 1956; FELDMAN & CARTER 1960).

Tenslotte zouden we kunnen denken aan een invloed van adrenaline. Doch tot dusver is niet gebleken dat adrenaline-toediening een invloed heeft op de 17-hydroxycorticosteroidspiegel in het bloed (ELY c.s. 1954; BLISS c.s. 1954; KINSELL c.s. 1956).

Hoewel eerst nauwkeurige ACTH-bepalingen in het bloed een definitief antwoord kunnen geven, lijkt het dus voorlopig het meest waarschijnlijk dat de enigszins verlaagde corticosteroïde activiteit van de bijnierschors bij CARA(astma)patienten berust op een licht verminderde ACTH-afgifte door de hypofyse.

Dat de veel duidelijker androgene functiestoornis, beoordeeld naar de uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden in de urine, eveneens alleen toegeschreven kan worden aan de boven veronderstelde licht verminderde ACTH-afgifte door de hypofyse, lijkt wat minder waarschijnlijk. Wel leek ook hier de reactie op ACTH adaequaat, al zijn onze gegevens hierbij minder exact dan die welke betrekking hebben op de corticosteroïde functie van de bijnierschors (zie boven).

We menen dan ook dat onze resultaten alleen een vrij sterke aanwijzing vormen voor een goede ACTH-reactie, doch dat nader onderzoek dient uit te wijzen of deze inderdaad geheel ongestoord is. Is dit laatste inderdaad het geval, dan zullen we ook de oorzaak van de stoornis in de produktie van androgenen buiten de bijnierschors moeten zoeken. De vraag komt dan naar voren of deze stoornis alleen wordt veroorzaakt door de licht verminderde ACTH-afgifte door de hypofyse, welke op grond van de stoornis in de corticosteroïde functie van de bijnierschors waarschijnlijk is, of dat andere factoren (met name gelegen in hypofyse of gonaden) mede een rol spelen. In het eerste geval zouden we moeten veronderstellen dat de androgene functie van de bijnierschors veel sterker reageert op een licht verminderde ACTH-prikkel dan de corticosteroïde functie. Aanwijzingen die voor of tegen deze mogelijkheid pleiten zijn ons niet bekend. Omgekeerd geeft echter toediening van ACTH een sterkere reactie van de uitscheiding van metaboliëten van corticosteroiden dan van die van androgenen (zie o.a. MILLS c.s. 1962). We zullen dus zeker rekening moeten houden met de mogelijkheid van een andere stoornis. Deze zou gelegen kunnen zijn bij andere hormonen, die naast ACTH, de produktie van androgenen in de bij-

nierschors reguleren of in de androgenenproductie door de gonaden.

Of inderdaad andere hormonen, naast het ACTH een invloed hebben op de produktie van de androgenen in de bijnierschors is nog niet met zekerheid bekend. Een aanwijzing in deze richting is te vinden in de wisselende reactie tijdens het leven van de 17-oxosteroid-uitscheiding op ACTH-toediening (zie MILLS c.s. 1962, MILLS 1964). Terwijl neonati aanvankelijk reageren met een toename van de 17-oxosteroid-uitscheiding, verdwijnt deze reactie spoedig vrijwel geheel om eerst omstreeks de puberteit weer op te treden (LIZE 1961; MILLS 1964). Na een maximum omstreeks het dertigste jaar treedt bij stijgende leeftijd weer een afname van de reactie op. Deze verschillen in reactie zouden kunnen berusten op veranderingen in de bijnierschors zelf. Doch het feit dat na hypophysectomie eveneens een afname van de reactie van de 17-oxosteroid-uitscheiding op ACTH optreedt, wijst op een extra adrenale factor. Een ander argument in deze richting vinden we in de hieronder nog te noemen waarnemingen van MILLS c.s. (1962) die erop wijzen dat de reactie van de 17-oxosteroid-uitscheiding op ACTH-toediening bij jonge mannen met een deficiënte hormoonproductie van de testes relatief sterker is dan bij normale personen. De aard van deze, waarschijnlijk hypophysaire, factor is nog onbekend. Noch het FSH (follikel stimulerend hormoon, zie GEMZELL c.s. 1960) noch het LH (luteïniserend hormoon, zie o.a. KELLER & HAUSER 1957; BATRINOS c.s. 1962; GEMZELL 1962; APOSTOLAKIS c.s. 1962; KNORR c.s. 1963) bleken een invloed te hebben op de hormoonproductie van de bijnierschors. Ook samen met toediening van ACTH hadden FSH noch LH of LTH (luteotroop-hormoon) een invloed (MILLS c.s. 1962). Wel beschreven Mills c.s. in vitro proeven waaruit bleek dat een menselijk hypophyse-extract de overgang van pregnenolon in dehydroepiandrosteron bevordert. Ook bleek uit deze publikatie dat trijodothyronine de toename van de uitscheiding van 17-oxogene steroïden bij patiënten die ACTH toegevend kregen bevordert, waarbij de uitscheiding van 17-oxosteroiden onveranderd bleef. Onze gegevens omtrent de gelijke stofwisseling van cortisol wijzen echter niet op een verschillende invloed van schildklierhormoon bij patiënten en controlepersonen. Tenslotte willen we hier nog vermelden dat ook groeihormoon waarschijnlijk geen invloed heeft op de produktie van androgenen bij de mens (IKKOS & LUFT 1960).

Het is dus nog niet met zekerheid bekend of, en zo ja welke, andere regulerende factoren naast ACTH de androgenenproductie van de bijnierschors beïnvloeden. Het is dan ook niet mogelijk een oordeel te vormen over de mogelijkheid van een stoornis hierin bij CARA(astma)-patiënten.

Tenslotte moeten we aandacht besteden aan de mogelijkheid van een verminderde androgenenproductie bij CARA-patiënten door de gonaden. Bij de vrouw lijkt dit een ondergeschikte rol te spelen.

Weliswaar produceren ook de ovaria waarschijnlijk wel androgenen (GAARENSTROOM 1947) met name androsteendion (MIKHAIL c.s. 1963; HAMMERSTEIN c.s. 1964), doch de hoeveelheden zijn vrij klein (testosteronsecretie door de ovaria ca 0,7 mg per dag, zie VAN DE WIELE c.s. 1963).

Bij de man, waarbij de testosteronproductie ca. 6-8 mg per dag bedraagt, ligt dit uiteraard anders. Toch dragen ook de testisandrogenen slechts voor een beperkt deel bij tot de totale uitscheiding van 17-oxosteroiden (zie bladzijde 39). Het is dus de vraag of zelfs een vrijwel volledige uitval van de productie van androgenen van de testes (welke alleen al op klinische gronden zeer onwaarschijnlijk is) een voldoende verklaring zou kunnen geven voor het feit dat de productie van androgenen veel duidelijker gestoord is dan die van de corticosteroiden bij onze CARA(astma)patienten. De uitscheiding van 17-oxosteroiden bij patienten na orchiectomie of met gonadele dysgenese geeft hierover onvoldoende aanwijzingen. Wel is deze uitscheiding slechts weinig lager dan bij normale mannen (SCOTT & VERMEULEN 1942; FRAME & JEWETT 1944; DEAN c.s. 1944; BIRKE c.s. 1954; FURMAN c.s. 1958; HAMILTON c.s. 1958; BATRINOS c.s. 1962). Doch vooral op jong volwassen leeftijd treedt hierbij waarschijnlijk een toename van de androgenenproductie in de bijnierschors op. Hierbij is bovendien de reactie van de 17-oxogene steroïden sterker dan bij normale personen (zie MILLS c.s. 1962). Een juiste indruk over de bijdrage van de testisandrogenen tot de verminderde uitscheiding van 17-oxosteroiden bij CARA(astma)patienten kan dus alleen door gericht onderzoek (testosteron productieprouven) worden verkregen.

Is er inderdaad een stoornis in de androgenenproductie door de testes, dan zou deze primair in de gonaden gelegen kunnen zijn of secundair als gevolg van een verminderde afgifte van gonadotrophinen door de hypofyse. De laatste mogelijkheid lijkt meer waarschijnlijk daar immers ook de stoornis van de bijnierschorsfunctie het gevolg lijkt te zijn van een verminderde hypofyse-activiteit. Een aanwijzing in deze richting kunnen we vinden bij ISRAELS (1952) die bij al zijn mannelijke patienten en bij de meeste vrouwen (behalve bij enkele boven 40 jaar) een geringe gonadotrope activiteit in de urine vond. Wel gaf hij deze resultaten met enige reserve, zodat nader onderzoek gewenst lijkt.

Samenvattend lijkt dus de licht verminderde corticosteroïde activiteit van de bijnierschors bij CARA(astma)patienten het gevolg te zijn van een licht verminderde ACTH-afgifte door de hypofyse. Of hiermee ook de veel duidelijker stoornis in de androgenenproductie verklaard kan worden is de vraag. Met de mogelijkheid van een verminderde gonadotrope activiteit en/of een verminderde activiteit van een andere hypofyse factor die de androgenenproductie in de bijnierschors reguleert, dient rekening gehouden te worden.

### C. Aanwijzingen dat de stoornis in het hypofyse-bijnierschorssysteem bij CARA(astma)patienten waarschijnlijk secundair is

Thans komt de vraag aan de orde of de stoornis in de functie van het hypofyse-bijnierschors (en gonade?)systeem bij CARA(astma)-patienten primair of secundair is. De meeste argumenten pleiten voor de tweede mogelijkheid. ISRAELS (1952) vond bij oudere astmatische vrouwen (boven 55 jaar) juist een verhoogde 17-oxosteroid-uitscheiding. VAN DER STRAETEN (1964) vond de verminderde cortisolproductie vooral in de oudere leeftijdsgroep. Bij de jonge mannen was de produktie niet significant verminderd. De laatste vermindering blijkt bij nader analyse van zijn gegevens te worden veroorzaakt door een afname van de produktie bij de twee patienten met een ernstige longfunctiestoornis, de overige hadden normale produktiewaarden. Zelf deden we nog enkele waarnemingen bij 6 kinderen tussen 8 en 12 jaar die tijdens opname in een inrichting voor astmatische kinderen, het laatste jaar klachtenvrij waren. Deze kinderen bleken een geheel normale uitscheiding van 17-oxosteroiden en 17-oxogene steroïden te hebben.

Meer waarschijnlijk is dus een secundaire stoornis, en wel een stoornis als gevolg van recidiverende stressinvloeden bij CARA(astma)patienten (benauwdheden, luchtweginfecties). Het is immers bekend dat na verschillende vormen van stress een tijdelijke daling van de 17-oxosteroid-uitscheiding optreedt, met name na chirurgische ingrepen, traumata, infecties en injecties met koortsverwekkende middelen (zie o.a. FORBES c.s. 1947; SCHWARTZ 1950; ELLIS c.s. 1952; PRUNTY 1953; MOORE 1957). Dit is speciaal het geval bij langdurige stress, o.a. ernstige brandwonden en complicaties na operaties (o.a. FORBES c.s. 1957; MOORE 1957). De uitscheiding van 17-hydroxycorticosteroiden daarentegen toont in het algemeen een ander beeld. Na een veel duidelijker stijging tijdens de acute stress-fase blijft deze met name na operaties veelal enkele dagen verhoogd (REECE c.s. 1957), speciaal wanneer complicaties optreden (MOORE 1957). DJAJADININGRAT (1963) vond na acute, ernstige infectieziekten de uitscheiding van 17-oxogene steroïden nog na een half jaar significant lager dan een jaar na de ziekte. De uitscheiding van 17-oxosteroiden bleek kort nadat de temperatuur weer normaal was weliswaar significant lager dan 1 à 2 maand later, doch toonde verder geen stijging. We moeten er hierbij echter wel rekening mee houden dat 10 van zijn 30 patienten een luchtweginfectie hadden, dus waarschijnlijk CARA-patienten waren. Zeker een deel van deze patienten toonde na een jaar een voor hun leeftijd te lage uitscheiding van 17-oxosteroiden. Het is dus zeer de vraag of deze patienten wel als 'normaal' beschouwd kunnen worden. Bovendien is het bekend dat bij chronisch zieke patienten, waarbij de 17-oxosteroid-

uitscheiding verlaagd is, de reactie van de 17-oxosteroiden op stress-invloeden minder sterk is (o.a. FORBES c.s. 1947; ELLIS c.s. 1952).

Daar dus meestal na een acute stress een tijdelijke verlaging van de uitscheiding van 17-oxosteroiden en misschien ook ten dele van de 17-oxogene steroiden wordt gevonden, ligt het voor de hand te veronderstellen dat ook bij chronische ziekten een verandering in het hormonale patroon optreedt. Inderdaad wordt hierbij veelal een verlaging van de uitscheiding van 17-oxosteroiden beschreven. De meest uitgebreide studie hieromtrent is van FORBES c.s. (1947), waarin vrijwel een halvering van de uitscheiding wordt beschreven. Dit ligt dus in dezelfde orde van grootte als bij onze CARA(astma)patienten. We moeten er echter wel rekening mee houden dat de controlepersonen van Forbes c.s. bestonden uit 'normale jonge mannen en normale vrouwen met regelmatige menses', terwijl hun patienten zeker ten dele van hogere leeftijd waren. Verder waren er patienten bij met uitputtingstoestanden en onvoldoende voedselopname, toestanden die op zichzelf reeds een verlaging van de 17-oxosteroid-uitscheiding geven (LANDAU c.s. 1948; HUSEBY c.s. 1959; SCHULTZ c.s. 1964) en die bij onze patienten zeker niet aanwezig waren.

Mogelijk speelt ook de aard van het chronische ziekteproces een rol. Zo vonden LEVIN (1948) en GALLAGHER c.s. (1962) een sterke verlaging van de uitscheiding van 17-oxosteroiden bij patienten met lymphatische leucaemie. Patienten met andere vormen van leucaemie hadden volgens Levin een normale uitscheiding. Nadrukkelijk vermeldde hij hierbij dat de uitscheiding van 17-oxosteroiden niet samenhangt met de klinische toestand, dus dat uitputtingstoestanden niet de oorzaak konden zijn. Gallagher c.s. beschreven verder een verandering in het metabolisme van cortisol en bij de mannen een verlaagde uitscheiding van cortisolmetabolieten. Het is hierbij de vraag in hoeverre ook bij de verlaging van de uitscheiding van 17-oxosteroiden stofwisselingsveranderingen een rol hebben gespeeld (zie DOUGHERTY & BERLINER 1960).

Het is dus inderdaad zeer wel mogelijk dat de verlaagde uitscheiding van 17-oxosteroiden en de licht verminderde corticosteroïde functie van de bijnierschors een gevolg is van de chronische ziekte-toestand met recidiverende stressreacties. Hierbij kan ook de aard van het ziekteproces mede een rol spelen (ook bij de CARA zal het lymphatische apparaat regelmatig belast zijn, zowel door de allergische processen als door de recidiverende luchtweginfecties).

Is het bij de CARA dus waarschijnlijk dat er een verandering in het secretiepatroon van de hypofyse optreedt (zie boven), ook bij de acute en chronische stress is dit het geval. Zo vond VAN GOCH (1963) tijdens acute stress een kortdurende stijging, gevolg door een daling van het ACTH-gehalte van de hypofyse (vergelijk onze eigen conclu-

sies bij de CARA!). Daarentegen toonde een in de hypofyse aanwezige factor die het bijnierschors gewicht mede beïnvloedt (mogelijk het groeihormoon), een tegenovergesteld beeld. Na een aanvankelijke sterke daling trad een stijging in zodat aan het eind van de onderzoeksperiode (na 18 uur) weer bijna normale waarden werden bereikt. WEXLER c.s. (1957a, b; 1962) vonden bij hun dierexperimenten duidelijke aanwijzingen dat bij chronische stress (dagelijkse injecties van piromen®) een ander reactiepatroon optreedt dan met ACTH-injecties. Met name bleek de groei van de dieren door te gaan en bleek een stimulerende invloed op milt en thymus aanwezig, hetgeen erop kan wijzen dat bij stress naast ACTH ook groeihormoon door de hypofyse wordt afgegeven.

Tenslotte willen we er hier nog op wijzen dat ook niet tijdens elke stress hetzelfde reactiepatroon optreedt. Zo zagen bijvoorbeeld CONNELL c.s. (1958) bij langdurige marsen een daling van de uitscheiding van 17-oxosteroiden met een vrijwel onveranderde uitscheiding van 17-oxogene steroïden (gunstig voor de permissive action van de glucocorticoiden? Zie ook hieronder). Bij psychische stress daarentegen nam de uitscheiding van 17-oxogene steroïden toe, terwijl die van de 17-oxosteroiden vrijwel onveranderd bleef. Op zichzelf zou dit eerste verschijnsel te verklaren zijn door alleen een afname van de gonadotrophinen te veronderstellen. Het feit echter dat bij acute stress de 17-oxosteroid-uitscheiding in vergelijking tot de reactie van de corticosteroiden veel minder duidelijk is dan na ACTH-toediening en veelal daalt terwijl de corticosteroiden nog verhoogd zijn (zie boven en op bladzijde 128 e.v.) doet tevens andere invloeden vermoeden. Deze zouden gelegen kunnen zijn in de andere hypofysaire factoren die de vorming van corticosteroiden en androgenen in de bijnierschors beïnvloeden, zoals aangegeven door MILLS c.s. (1962). Dat dergelijke factoren ook van betekenis kunnen zijn bij het ontstaan van het bijnierschorssecretie patroon bij CARA-patienten kwam boven reeds ter sprake.

Vatten we de tot dusver gevolgde gedachtengang weer samen, dan komen we tot het volgende beeld voor onze CARA(astma)patienten

- a. de corticosteroïde functie van de bijnierschors is onder rustomstandigheden licht verminderd, doch reageert goed op ACTH  
de androgene functie van de bijnierschors (en gonaden?) is duidelijk verminderd, doch reageert waarschijnlijk eveneens goed op ACTH,
- b. de stoornissen zijn waarschijnlijk het gevolg van een licht verminderde ACTH-afgifte door de hypofyse, waarbij de veel duidelijker verlaagde uitscheiding van 17-oxosteroiden tevens een verminderde activiteit doet veronderstellen van gonadotrope hormonen en/of van een andere hypofyse factor die mogelijk de produktie van androgenen in de bijnierschors reguleert,



- c. de genoemde veranderingen zijn waarschijnlijk het gevolg van het chronische ziekteproces met recidiverende stresstoestanden, (waarbij mogelijk ook de aard van het ziekteproces een mede bepalende factor is) en waarbij naast de ook reeds onder b. genoemde veranderingen in het secretiepatroon van de hypofyse tevens rekening moet worden gehouden met het meereageren van het groeihormoon.

#### **D. Mogelijke betekenis van de stoornis in het hypofyse-bijnierschors-systeem bij CARA(astma)patienten**

Tenslotte willen we nog overwegen welke betekenis de genoemde hormonale veranderingen op het astmatische proces kunnen hebben. We zullen hiertoe achtereenvolgens de invloed van deze veranderingen trachten na te gaan op:

- de klinische en weefsel manifestaties van de CARA(astma)
- op het ontstaan van de dispositie tot het optreden van CARA-verschijnselen (allergie- en hyperreactiviteit)
- op het ontstaan van de CARA-verschijnselen zelf op bodem van deze dispositie
- op het ontstaan van de complicaties.

De lichte afname van de corticosteroïde functie van de bijnierschors zal gezien de beperktheid van de stoornis waarschijnlijk op zichzelf geen grote invloed hebben op de astmatische verschijnselen. Van meer betekenis hierbij zal de reactie van de bijnierschors op deze verschijnselen zijn (zie onder). Wat meer waarschijnlijk lijkt enige invloed op de processen die tot het ontstaan van de astmatische verschijnselen leiden (via allergie en hyperreactiviteit), mede gezien de waarschijnlijk langere duur van de stoornis.

De invloed, die de verminderde corticosteroïde functie eventueel heeft, zal ongunstig zijn. Dit komt vooral naar voren uit het klinische en experimentele effect van de toediening van glucocorticoiden en toename van de eigen bijnierschorsactiviteit.

De klinische manifestaties van de CARA(astma) worden immers tegengegaan door toediening van glucocorticoiden (zie hoofdstuk ivc). Ook de toename van de eigen bijnierschorsactiviteit 's morgens en tijdens de graviditeit gaat veelal met een verbetering van de klachten gepaard. Wel zal bij de invloed van de graviditeit mede rekening moeten worden gehouden met de vele andere veranderingen die hierbij optreden, met name wat de vrouwelijke geslachtshormonen betreft (zie ook hieronder).

De meeste weefselveranderingen lijken eveneens te worden tegengegaan door glucocorticoiden. Dit komt o.a. naar voren uit het herstel van de veranderingen bij hooikoorts en uit de experimentele gegevens

over de werking van glucocorticoiden (zie ook hoofdstuk iva). Zo wordt de depolymerisatie van de bindweefselgronds substantie tegengegaan en treedt eveneens een herstel op van de basaalmembraam en van de inter-epitheliale tussenstof. Of de afzetting van hyaline-materiaal direct onder de basaalmembraam ook wordt tegengegaan is ons niet bekend. Onder behandeling met glucocorticoiden neemt ook het aantal mestcellen af, hetgeen waarschijnlijk mede van betekenis is voor de nieuwvorming van histamine en bindweefselgronds substantie. Verder wordt ook bindweefselproliferatie, zowel wat de vorming van tussenstof als van cellen en vezels betreft, tegengegaan door glucocorticoiden. De nieuw gevormde tussenstof is waarschijnlijk hoger gepolymeriseerd, de weefselpermeabiliteit verminderd. Ook de veranderingen van het bronchusepitheel (toename van de slijmcellen) wordt waarschijnlijk tegengegaan.

Ten dele zal misschien ook het ontstaan van de dispositie, met name de allergie, door een verhoogde glucocorticoïde activiteit worden tegengegaan. Uit de bovengenoemde gegevens betreffende de structuur van de bindweefsel- en interepitheliale tussenstof en over de weefselpermeabiliteit valt immers af te leiden dat het binnendringen van allergenen zal worden tegengegaan. In hoeverre ook de antilichaamproduktie wordt tegengegaan is zeer de vraag (zie hoofdstuk iva). Of ook het ontstaan van hyperreactiviteit wordt tegengegaan is niet te beoordelen, daar het mechanisme hiervan nog niet bekend is. Mogelijk speelt hierbij ook het sympaticus-parasympaticus evenwicht een rol. Een samenhang tussen de reacties van dit systeem en van het hypofyse-bijnierschorssysteem werd o.a. naar voren gebracht door SMELIK (1959), naar wiens uitvoerige gegevens hierover we hier verwijzen zonder zelf op deze problematiek in te gaan.

Het ontstaan van de CARA-manifestaties zal waarschijnlijk eveneens ten dele worden geremd door verhoogde glucocorticoïde activiteit. De afname van de weefselpermeabiliteit zal het binnendringen van allergenen en aspecifieke prikkelende stoffen enigszins beperken. Een afname van het histaminegehalte in het weefsel (mestcellen!) zal eveneens het ontstaan van reacties op allergische en aspecifieke prikkels tegengaan. Daarentegen wordt de reactie van de bronchiaalmusculatuur ten gevolge van vrijkomend of geïnhaleerd histamine waarschijnlijk vrijwel niet beïnvloed door toediening van glucocorticoiden. Wel doet bijnierextirpatie in het dierexperiment de gevoeligheid voor histamine sterk toenemen. Het uiteindelijke resultaat van allergische en aspecifieke prikkeling zal er dus mede door bepaald worden in hoeverre weefselveranderingen en in hoeverre spierreacties op de voorgrond staan. Verder zullen de duur en mate van toegenomen glucocorticoïde activiteit (dus in hoeverre hierdoor de weefsels zijn beïnvloed) en de sterkte van de prikkel bepalende factoren zijn. Het hoeft ons dus niet

te verbazen dat TEN CATE (1954) geen duidelijke invloed van ACTH-toediening op inhalatietests zag terwijl het klinische effect van glucocorticoid-toediening veelal duidelijk is. Alleen een zorgvuldige analyse met drempelbepalingen zal een invloed kunnen aantonen, waarbij waarschijnlijk het effect op weefselreacties alleen (neusprovocatieproeven) duidelijker zal zijn dan op de reacties van de bronchiaalboom.

Hetzelfde geldt waarschijnlijk in sterkere mate voor de histamine-inhalatie, waarbij immers de weefselreacties minder op de voorgrond zullen staan. TIFFENEAU (1957) en DE VRIES (1961) zagen na toediening van cortison respectievelijk 3 dagen 20 mg prednisolon dd. vrijwel geen verbetering van de gevoeligheid voor histamine-inhalatie. VAN DER STRAETEN (1964) daarentegen vermeldde wel enige verbetering na 3-4 dagen 3 mg dexamethason dd. Dat HERSCHFUSS c.s. (1950) van korte ACTH-toediening geen duidelijk effect zag op de histamine-drempelwaarde, terwijl dit na toediening gedurende enkele dagen wel het geval was kan misschien een argument zijn dat de weefselveranderingen ten gevolge van glucocorticoiden van meer betekenis zijn dan de actuele hormoonspiegel.

Tenslotte zal ook het ontstaan van complicaties waarschijnlijk worden tegengegaan door een verhoogde glucocorticoïde activiteit. Met name geldt dit voor infecties met pneumococci. Het binnendringen van deze bacteriën die over hyaluronidase beschikken zal enerzijds worden tegengegaan door een hogere polymerisatiegraad van de inter-epitheliale en bindweefseltussenstof. Anderzijds zal het anti-hyaluronidase-effect van glucocorticoiden een directe betekenis kunnen hebben. Dit kan dus mede een oorzaak zijn van de klinische ervaring dat corticosteroidtherapie bij CARA(astma)patienten het aantal luchtweginfecties doet afnemen, al zal ook de vermindering van de bronchusobstructie hierbij een belangrijke rol spelen. Het is niet ondenkbaar dat de genoemde invloeden mede van betekenis zijn bij het ontstaan van bronchiectasieën.

Door remming van de vorming van granulatieweefsel zullen glucocorticoiden het ontstaan van fibrose mogelijk eveneens beperken.

In hoeverre ook het ontstaan van emphyseem tegengegaan wordt, door enerzijds vermindering van de bronchusobstructie en anderzijds invloeden op het steunweefsel, is een probleem met vele facetten (zie o.a. HEEMSTRA 1957) dat we hier alleen willen aanstippen.

Samenvattend blijkt het dus dat een verhoogde glucocorticoïde activiteit de astmatische verschijnselen tegengaat evenals in meerdere of mindere mate het ontstaan van de dispositie (allergie en mogelijk ook de hyperreactiviteit), de verschijnselen en de complicaties. Omgekeerd zal dus een verlaagde glucocorticoïde activiteit een bevorderende invloed hebben op deze verschijnselen. Dit moge verder blijken uit de nachtelijke toename van de klachten en symptomen en de toe-

name van de klachten bij het ontstaan van een bijnierschors-hypofunctie bij patienten met astmatische verschijnselen (CARRYER c.s.1960).

In dit kader lijkt het van betekenis om te bevestigen dat bij CARA (astma)patienten inderdaad de reactie van het hypophysebijnierschors-systeem op een lichte stress-prikkel verminderd is. Dit zou enerzijds mede de oorzaak kunnen zijn van de ervaring dat een licht luchtweg-infect de benauwdheidsklachten verder doet toenemen, terwijl deze bij een acuut, hevig infect vaak tijdelijk verminderen (zie o.a. ISRAELS 1952). Anderzijds zal het de progressie van de afwijkingen in de hand kunnen werken doordat de bovengenoemde invloeden van een verminderde bijnierschorsactiviteit sterker tot uiting komen.

Moelijker is de beoordeling van de betekenis van de veel duidelijker stoornis der androgene functie van de bijnierschors (en gonaden?). Enerzijds is niet bekend welke androgenen in verminderde mate worden geproduceerd. Kennis hieromtrent is van veel betekenis daar de werkzaamheid van de androgenen zeer verschillend is. Zo is bijvoorbeeld het androgene effect van testosteron veel groter dan dat van de bijnierschorsandrogenen. Anderzijds staan ons veel minder gegevens ter beschikking over de invloed van androgenen op de CARA en de daarbij betrokken mechanismen dan over de invloed van de glucocorticoiden hierop.

Het effect van toediening van androgenen is voorlopig nog niet helemaal duidelijk. Wel vonden Beumer en Koster (zie BEUMER en KOSTER 1962; KOSTER c.s. 1963) een subjectief en objectief gunstig effect van testosteronbehandeling bij jonge mannelijke 'astma'patienten. De objectieve gegevens werden echter een week na het staken van testosteron-toediening verkregen. Er moet dus rekening mee worden gehouden dat het hierbij geen effect van het testosteron zelf betrof, doch van reactieve endogene hormonale veranderingen als gevolg van het wegvallen van een verhoogde testosteronspiegel. Een gunstige invloed van androgenen lijkt ook waarschijnlijk uit de verbetering van de CARA-symptomen, welke optreedt omstreeks de puberteit, zoals beschreven in hoofdstuk ivb. Dat deze invloed bij de man veel duidelijker is pleit er enerzijds voor dat de verbetering omstreeks de puberteit en de verslechtering op hogere leeftijd bij de man endo-geen wordt veroorzaakt. Anderzijds is het een argument om vooral het testosteron betekenis toe te kennen. Dit temeer daar er geen argumenten zijn om andere hormonale veranderingen in de loop van het leven, met name van de corticosteroiden, voor de genoemde veranderingen verantwoordelijk te stellen.

Bij de vrouw ligt het hormonale evenwicht ingewikkelder daar hierbij ook de oestrogenen en progesteron een rol spelen. Het is hier niet de plaats om uitvoerig op de problematiek hieromtrent in te gaan. Dat

bij de vrouw geen duidelijke verbetering intreedt omstreeks de puberteit kan erop berusten dat de bijnierschors androgenen een veel minder sterke invloed hebben dan de testis androgenen of dat de vrouwelijke geslachtshormonen (oestrogenen?) een eventueel gunstig effect tegen gaan. Anderzijds doet de praemenstruele verergering en de verbetering die vaak tijdens de graviditeit optreedt aan een gunstige invloed van de vrouwelijke geslachtshormonen (progesteron?) denken. Overigens neemt, zoals hierboven reeds besproken, tijdens de graviditeit ook de produktie van corticosteroiden toe, hetgeen eveneens de verbetering van de CARA-klachten zou kunnen verklaren. De androgenen tonen waarschijnlijk noch tijdens de menstruele cyclus noch tijdens de graviditeit duidelijke veranderingen.

Enerzijds lijkt dus voorlopig een verhoogde testosteronactiviteit een verbetering te geven van de CARA-symptomen, anderzijds doet het voorkomen van 'astma' bij patienten met het syndroom van Klinefelter (DALY & RICHARDS 1964; BOMERS-MARRES 1964) vermoeden dat een verlaagde testosteronactiviteit het ontstaan van astmatische verschijnselen eerder bevordert dan tegengaat.

Gegevens over de invloed van androgenen op de weefselveranderingen bij de CARA ontbreken volledig.

Ook over een invloed op de CARA-dispositie, dus de allergie en de hyperreactiviteit, staan slechts weinig aanwijzingen ter beschikking. De bindweefsel-permeabiliteit wordt door toediening van androgenen waarschijnlijk weinig beïnvloed (SPRUNT & MC. DEARMAN 1940). Enige bevordering van de antilichaamproduktie lijkt op grond van het anabole effect van de androgenen mogelijk, gegevens hierover ontbreken echter. Alleen het verloop van de titer van iso-agglutinen gedurende het leven (THOMSON & KETTEL 1929) zou een aanwijzing kunnen zijn (dit misschien temeer daar het ook hier antilichamen tegen mucopolysacchariden betreft, die waarschijnlijk ten dele tot de  $\gamma_{1A}$ -globulinen behoren).

In hoeverre het optreden van allergische verschijnselen omstreeks de puberteit, tot een maximum omstreeks het 20e-30e jaar (hooikoorts, geneesmiddelenallergie, erythema nodosum) berust op een invloed van de geslachtshormonen op de antilichaamproduktie dan wel op een invloed op het tot stand komen van de verschijnselen is voorlopig niet bekend. Het feit dat bij CARA-patienten positieve huidtests vaak reeds op jongere leeftijd ontstaan (zie hoofdstuk IVb) zou een aanwijzing voor de tweede mogelijkheid kunnen vormen.

Verder is het effect van androgenen op ontstekings- en allergische reacties nog omstreden (zie o.a. RUBENS-DUVAL & VILLIAUMEY 1961). Ook hierbij zijn de in het dierexperiment toegepaste hoeveelheden zo groot dat het zeer de vraag is of de hiermede verkregen gegevens enige betekenis hebben voor de menselijke pathologie. Ook is het niet uit-

gesloten dat de verkregen resultaten beïnvloed zijn door een stress-reactie als gevolg van de hoge hormoon doseringen (zie SELYE 1950). Een deel van de tegenstrijdigheden in de resultaten kan misschien tevens op deze wijze worden verklaard.

Dat de hyperreactiviteit een omgekeerd leeftijds patroon volgt met een afname op jong volwassen leeftijd kan erop wijzen dat androgenen een gunstig effect hierop hebben. Verder vermeldde TRETHERWIE (1964) een duidelijk anti-histamine- en anti-'slow reacting substance' effect van testosteron. Doch ook de laagste hierbij toegepaste concentratie (10  $\mu\text{g/ml.}$ ) was meer dan 1000 maal zo hoog als de normale plasma-concentratie bij de man. Een onderzoek door VAN BUCHEM (1965) naar de invloed van toediening van androgenen op de bronchiale gevoeligheid voor histamine bij CARA(astma)patienten leverde tot dusver nog geen éénduidig resultaat.

Of androgenen een invloed hebben op het ontstaan van de complicaties van de CARA is op grond van de huidige gegevens evenmin goed te beoordelen. Misschien speelt een verminderde androgene activiteit enige rol bij het ontstaan van fibrose en emphyseem. Hoewel testosteroontoediening een sterke toename geeft van de afzetting van hyaluronzuur in de hane kam zijn tot dusver geen invloeden op het bindweefsel elders in het lichaam beschreven. Evenmin zijn gegevens bekend over het gevolg van castratie. Toch vonden SOBEL c.s. (1958a, b) een significante correlatie tussen de afname in de uitscheiding van 17-oxosteroiden en de afname van de hexosamine/collageen ratio bij toename van de leeftijd. Bij de jongere leeftijdsgroep (beneden 50 jaar) was de hexosamine/collageen ratio lager bij patienten met chronische ziekten (afname uitscheiding van 17-oxosteroiden?) dan bij gezonde personen. Een verband tussen androgenen en de samenstelling van het bindweefsel (vorming van bindweefselgronds substantie)? lijkt dus toch wel waarschijnlijk, al kunnen ook andere hormonen, met name het groeihormoon (fibrocyten proliferatie, vorming van collageen vezels?, zie hoofdstuk iva) hierbij van invloed zijn geweest. Nadere analyse van de verhoudingen hierbij lijkt toch wel van betekenis gezien de tendens tot fibrosevorming bij CARA-patienten, ook bij andere longziekten (v. GEUNS 1956; KREUKNIET 1959; TEN HAVE 1958).

Lijkt een verminderde androgene activiteit, speciaal wat het testosteron betreft, dus het ontstaan van de astmatische veranderingen te bevorderen, anderzijds is het misschien niet uitgesloten dat de algemene stress-reactie door de verminderde androgene activiteit begunstigd wordt. Een verminderde anabole activiteit zou immers het gluconeogenetisch effect van de glucocorticoiden in de hand kunnen werken. Een duidelijk effect is echter ook weer in hoofdzaak te verwachten wanneer het testosteron verlaagd is, aangezien de zwakkere androgenen waarschijnlijk slechts een gering anabool effect hebben

(KOCHAKIAN 1946; WILKENS & FLEISCHMANN 1946). Een aanwijzing in deze richting vinden we in de waarnemingen van GEMZELL & NOTTER (1956) en BUTLER c.s. (1961). Hierbij bleek dat enkele bijnierloze patienten, die op een constante onderhoudsdosering met cortison stonden, tekenen van een Addison crisis vertoonden bij toediening van testosteron.

Tenslotte lijkt het van belang het gedrag van het groeihormoon, dat boven reeds enkele malen ter sprake kwam, bij CARA-patienten na te gaan. Dit hormoon, dat immers tijdens stress-reacties waarschijnlijk in versterkte mate afgegeven wordt, heeft namelijk een stimulerende invloed op het lymphoïde weefsel van o.a. milt en thymus (WEXLER c.s. 1962). Dit komt overeen met de bevinding van HAYASHIDA (1957) dat groeihormoon het remmende effect van glucocorticoiden op de antilichaamproductie tegengaat. Verder heeft het een duidelijk bevorderende invloed op het ontstaan van granulatiweefsel rond ontstekingsprocessen (TAUBENHAUS & AMROMIN 1950; CAVALLERO 1953). Een rol bij het ontstaan van fibrose bij CARA-patienten lijkt dus niet uitgesloten.

Samenvattend blijken dus bij CARA(astma)patienten de corticosteroïde functie van de bijnierschors licht en de androgene functie (van bijnierschors en gonaden?) duidelijk gestoord. Beide lijken het gevolg van veranderingen in het secretiepatroon van de hypofyse, waarschijnlijk ten gevolge van de herhaalde stress-situaties.

De verminderde glucocorticoiden activiteit lijkt zowel de astmatische verschijnselen zelf te bevorderen als het ontstaan hiervan en het ontstaan van de complicaties. Onder normale dagelijkse omstandigheden zal dit effect echter niet groot zijn. Wel is het de vraag of dit effect niet meer op de voorgrond komt bij lichte stress-reacties door een verminderde reactie van het hypofyse-bijnierschorssysteem.

De verminderde androgene activiteit lijkt eveneens de astmatische verschijnselen te bevorderen. De mate waarin dit effect optreedt zal er voor een groot deel van afhangen welke androgene hormonen in mindere mate worden geproduceerd (testosteron??). Het is hierbij niet uitgesloten dat de allergie en de algemene stress-reactie enigszins in een voor de patient gunstige zin worden beïnvloed.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het onderzoek werd opgezet teneinde enkele endocrinologische aspecten van het probleem 'astma' te benaderen, waarbij de bijnierschorsactiviteit centraal werd gesteld.

Werkhypothese was hierbij de gedachtengang dat er een nauwe verwantschap bestaat tussen het astma bronchiale en de astmatische bronchitis. Deze beelden vatten we dan ook, met enkele andere verwante beelden, samen onder de naam Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA), zoals uiteengezet in hoofdstuk II.

De beide genoemde ziektebeelden zijn onder anderen samen gekenmerkt door een op een, veelal hereditaire, constitutionele basis ontstane dispositie (met name allergie en hyperreactiviteit). Hierop kunnen uitwendige prikkels (allergische en aspecifieke), die bij normale personen geen invloed hebben, aanleiding geven tot het ontstaan van de astmatische verschijnselen. De aard van deze constitutionele basis is echter tot dusver niet bekend.

Nu spelen hormonen, met name de corticosteroiden, een belangrijke rol bij de reactie van het lichaam op uitwendige prikkels. Het ligt dus, gezien het bovenstaande, voor de hand te verwachten dat dit ook bij het ontstaan van de CARA-verschijnselen het geval zal zijn. Aanwijzingen in deze richting vinden we in de nog nader te noemen stereotype veranderingen van het klinische beeld van de CARA, welke niet te verklaren zijn door veranderingen in de uitwendige prikkels, doch die wel samenvallen met veranderingen in het hormonale evenwicht en waarbij zeker ten dele ook de bijnierschorsactiviteit betrokken is. Verder hebben bijnierschorshormonen een invloed op verschillende processen in het lichaam die van betekenis lijken voor het ontstaan van de CARA-verschijnselen (zie onder). Tenslotte is het bekend dat toediening van bijnierschorshormonen vaak een belangrijke verbetering geeft van de CARA-symptomen.

Doel van het onderzoek was dan ook om na te gaan of er bij CARA (astma)patienten een stoornis van de bijnierschorsactiviteit bestaat, die het ontstaan van de dispositie, van de verschijnselen en mogelijk ook van de complicaties in de hand werkt.



In hoofdstuk III werd allereerst een overzicht gegeven over de nomenclatuur van de voornaamste corticosteroiden en over de meest gebruikte bepalingsmethoden.

Hiernaast werden de hoofdlijnen van produktie en metabolisme weergegeven benevens de beïnvloeding hiervan door andere hormonen en door stoornissen van de organen die een rol spelen bij het metabolisme.

De voornaamste punten hieruit willen we hier in het kort samenvatten, althans voor zover deze van betekenis zijn geweest voor de opzet van deze studie en als aanloop voor het trekken van de conclusies. Dit geldt speciaal ook voor het ter sprake komen van de geslachtshormonen (met name de androgenen).

Hieruit kwam onder andere naar voren dat een groot deel (ca. 90%) van het in het bloed circulerend hormoon aan een eiwit (transcortine) gebonden en waarschijnlijk biologisch inactief is.

Het metabolisme heeft waarschijnlijk voor een belangrijk deel plaats in de weefsels (o.a. reductie en oxydatie aan  $C_{11}$ ,  $C_{17}$ ,  $C_{20}$ ). In de lever worden tetrahydro-verbindingen gevormd. In lever en nieren worden de laatste met glucuronzuur of zwavelzuur geconjugeerd, waarna ze door de nieren worden uitgescheiden.

ACTH doet de produktie van corticosteron en cortisol belangrijk toenemen, die van de androgenen in minder sterke mate. De aldosteron secretie staat slechts in beperkte mate onder controle van ACTH.

*Oestrogenen* geven een sterke toename van de aan eiwit gebonden corticosteroiden, ten gevolge van een toename van het transcortinegehalte in het bloed. De spiegels van vrije, biologisch actieve corticosteroiden lijken weinig verandering te ondergaan.

De natuurlijke *androgenen* hebben waarschijnlijk weinig invloed op de corticosteroiden. Wel geven ze enige bescherming van de bijnierschors tegen de morfologische veranderingen ten gevolge van hypophysectomie of corticosteroid-toediening in het dierexperiment. Synthetische androgenen lijken een invloed te hebben via remming van de afbraak van corticosteroiden in de lever.

*Schildklierhormonen* versnellen het metabolisme van de corticosteroiden.

Tenslotte is gebleken dat het secretiepatroon van de bijnierschors sterk van de *diersoort* afhankelijk is.

In hoofdstuk IVa kwam de invloed van bijnierschorshormonen op de histopathologische verschijnselen van de CARA(astma) aan de orde en op hun ontstaan via allergie en hyperreactiviteit.

De meeste *histologische veranderingen* bij CARA(astma) worden tegengegaan door toediening van glucocorticoiden. Dit geldt met name voor de vermeerdering van de slijmcellen, de depolymerisatie van de bind-

weefsel-grondsubstantie en het oedeem, de infiltratie met eosinophiele leucocyten, mononucleairen en plasmacellen en voor de vermeerdering van mestcellen.

De nieuwvorming van *bindweefsel* wordt door glucocorticoiden geremd, ook het aanwezige bindweefsel wordt hierdoor beïnvloed. Dit gaat met name gepaard met de vorming van minder, waarschijnlijk hoger gepolymeriseerde, grondsubstantie en een afname van de permeabiliteit. De mestcellen in het bindweefsel en de basophiele leucocyten in het bloed nemen eveneens af.

Duidelijke aanwijzingen voor een afwijking in de stofwisseling van *histamine* bij CARA(astma)patienten zijn tot dusver niet aan het licht gekomen. Wel zijn de luchtwegen van deze patienten veel gevoeliger voor histaminetoediening dan die van normale personen. Deze hyperreactiviteit blijft echter waarschijnlijk tot de luchtwegen beperkt.

In het dierexperiment doet bijnierschorsextirpatie de gevoeligheid voor histamine sterk toenemen, gepaard met een toename van de histaminevorming in de weefsels. Toediening van glucocorticoiden bij intacte dieren heeft weinig invloed op de gevoeligheid voor histamine, alleen de vergrote gevoeligheid van ratten en muizen ten gevolge van B.pertussis vaccinatie wordt tegengegaan. Ook de vorming van histamine in de weefsels wordt door glucocorticoiden tegengegaan.

Bij de mens heeft toediening van corticosteroiden slechts weinig invloed op de histamine-hyperreactiviteit.

De *eosinophilie* bij immediate type allergische reacties is veelvuldig vastgesteld. Waarschijnlijk spelen de eosinophiele leucocyten een rol bij de inactivering van histamine.

Toediening van corticosteroiden geeft een sterke daling van het aantal eosinophielen in het bloed. Dit berust waarschijnlijk enerzijds op een remming van de afgifte van eosinophielen door het beenmerg, anderzijds op een verplaatsing naar de weefsels (*tractus digestivus*?) en een versterkte afbraak in het reticulo-endotheliale systeem. Na enige dagen neemt ook de weefseleosinophilie af.

De *antilichaamproductie* wordt door adrenalectomie weinig beïnvloed.

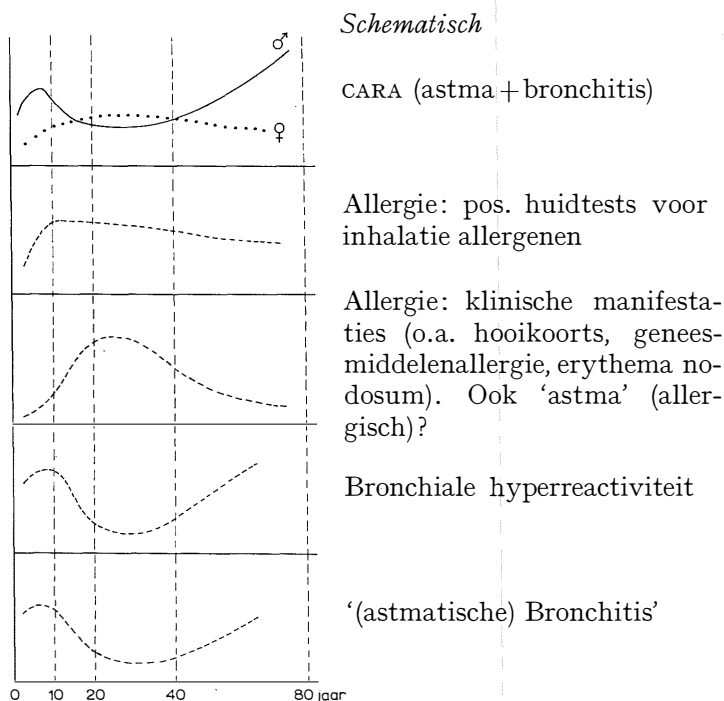
Toediening van glucocorticoiden in hoge dosering tijdens de sensibilisatieperiode geeft in het dierexperiment een remming van de antilichaamproductie, gepaard met een afname van het lymphoïde weefsel, afhankelijk van de diersoort. Bij de mens heeft kortdurende toediening weinig invloed op de antilichaamtiter in het bloed, bij langere duur treedt misschien enige afname op. De reagentititer bleek tot dusver niet beïnvloed, doch deze waarnemingen betreffen slechts kortdurende experimenten.

*Allergische reacties* worden in het dierexperiment versterkt door adrenalectomie.

Toediening van glucocorticoiden geeft veelal slechts een gedeeltelijke remming, welk effect berust op een aspecifieke invloed (antiphlogistisch effect). Het resultaat is vooral afhankelijk van de aard van de reactie. Bij de reacties waarbij het vrijkomen van histamine op de voorgrond staat is het effect slechts gering. Staat de lymphocytair reactie op de voorgrond (delayed type allergy) dan is het effect veel duidelijker. Verder spelen diersoort, sterkte van de reactie en de hormoon dosering een grote rol.

In hoofdstuk ivb kwam het samengaan van de bovengenoemde stereotypen veranderingen van het CARA(astma)beeld met veranderingen in het hormonale evenwicht aan de orde.

De beoordeling van de invloed van *leeftijd* en *geslacht* wordt sterk beïnvloed door de mate waarin de astmatische bronchitis in het beeld wordt betrokken. Beschouwen we het gehele beeld van de CARA, dan komt het patroon naar voren dat schematisch is weergegeven in figuur 37.



*Figuur 37* - Voorkomen van CARA, allergie en hyperreactiviteit, afhankelijk van leeftijd en geslacht

Het blijkt hieruit dus dat op jonge en oude leeftijd de 'bronchitis' en de hyperreactiviteit overheersen, met grotere frequentie bij de mannen. Op jong volwassen leeftijd daarentegen staan meer het 'astma' en de allergie op de voorgrond, met ongeveer gelijke frequentie bij mannen en vrouwen. Positieve huidtests voor inhalatieallergenen lijken sneller tot stand te komen dan de klinische manifestaties van de inhalatieallergie. Ook lijken de huidtests positief te blijven, terwijl de klinische manifestaties van de inhalatieallergie op oudere leeftijd afnemen.

De glucocorticoïde activiteit toont waarschijnlijk vanaf enkele weken na de geboorte tot op hoge leeftijd weinig verschillen. Wel treden op oudere leeftijd veranderingen op, die waarschijnlijk berusten op veranderingen in het metabolisme. Tussen mannen en vrouwen bestaat weinig verschil.

De androgene activiteit hangt wel duidelijk samen met de leeftijd. De maximale activiteit valt hierbij omstreeks het 20e-30e jaar. Waarschijnlijk zijn ook in dit opzicht de verschillen tussen mannen en vrouwen slechts gering (dit beeld wordt uiteraard anders wanneer ook de androgene activiteit van de gonaden mede in het beeld betrokken wordt).

In de loop van het leven treden een aantal duidelijke veranderingen op, die van betekenis kunnen zijn voor de patho-fysiologie van de CARA(astma). Zo neemt op oudere leeftijd de hexosamine/collageen ratio in het bindweefsel af. Het aantal eosinophile leucocyten, dat kort na de geboorte tot vrij hoge waarden stijgt, neemt bij normale personen in de jeugd regelmatig af tot omstreeks het 15e jaar waarden worden bereikt die het verdere leven vrijwel onveranderd blijven. Bij CARA(astma)patienten worden in de jeugd veelal hogere waarden bereikt, die op volwassen leeftijd, in langzamer tempo, eveneens afnemen.

Een samenhang tussen antilichaamproductie en leeftijd lijkt alleen voor de iso-agglutinine titer aanwezig.

Voorlopig is de grotere frequentie van CARA-symptomen (met name van 'bronchitis' en hyperreactiviteit) bij mannen dan bij vrouwen op jonge en oude leeftijd niet hormonaal te verklaren. De verbetering, die vooral bij de mannen op jong volwassen leeftijd optreedt, lijkt eerder samen te hangen met een vergrote androgene activiteit dan met veranderingen in de glucocorticoïde activiteit. Dat deze verbetering bij vrouwen veel minder duidelijk is, zou kunnen samenhangen met een sterker (gunstig) effect van het testosteron dan van de bijnierschorsandrogenen of met een tegenovergesteld effect door de vrouwelijke geslachtshormonen.

De invloed van het *moment van de dag* op het ontstaan van CARA-symptomen komt duidelijk naar voren uit de grotere frequentie van

astma-aanvallen 's nachts, gepaard met een afname van de longfunctie en een toename van de hyperreactiviteit. Ook de bijnierschorsactiviteit toont een duidelijke 24-uurs variatie. Deze is in het begin van de nacht gering, om in de loop van de nacht te stijgen tot een maximum omstreeks 8 uur 's morgens. Of hiermee de veranderingen van de CARA-manifestaties geheel te verklaren zijn is nog een vraag. Waarschijnlijk spelen ook andere factoren (sympaticus-parasympaticus evenwicht!) een rol.

Bij vrouwen lijkt ook de *menstruele cyclus* een invloed te hebben op het ontstaan van CARA(astma)verschijnselen, zich vaak uitend in een praemenstruele toename van de klachten. Deze toename hangt waarschijnlijk niet samen met veranderingen in de bijnierschorsactiviteit, daar zowel de glucocorticoïde als de androgene-activiteit geen duidelijke cyclische veranderingen tonen. Misschien speelt de daling van de vrouwelijke geslachtshormonen, welke praemenstrueel optreedt, hierbij een rol.

Anderzijds nemen tijdens de *graviditeit* de klachten van CARA(astma)-patienten vaak af. Mogelijk hangt dit samen met een toename van de glucocorticoïde activiteit van de bijnierschors. Wel moet hierbij zeker ook rekening worden gehouden met de sterke toename van de vrouwelijke geslachtshormonen. De androgene activiteit van de bijnierschors toont in de graviditeit waarschijnlijk geen duidelijke veranderingen.

Tenslotte geeft een acute *stress*-reactie vaak een verbetering van de klachten van CARA(astma)patienten. Dit lijkt te worden veroorzaakt door een vergrote activiteit van de bijnierschors, althans wat de glucocorticoïde functie betreft. De androgene functie neemt waarschijnlijk veel minder sterk toe, om bij langdurige stress en na de stress-toestand een tijdelijke afname tot subnormale waarden te vertonen. Van betekenis is misschien dat niet alle stress invloeden hetzelfde reactiepatroon van de bijnierschors veroorzaken. Zo lijken bepaalde vormen van psychische stress (teleurstelling, lusteloosheid) zelfs een afname van de glucocorticoïde activiteit van de bijnierschors te geven (gepaard met een toename van de klachten bij CARA(astma)-patienten?).

In hoofdstuk IVc werd het therapeutisch effect van toediening van glucocorticoiden bij CARA(astma)patienten besproken. Hieruit bleek dat dit effect veelal onmiskenbaar is, doch dit wordt bereikt met doseringen die meestal de normale produktie van de bijnierschors van gezonde personen belangrijk overtreffen.

In hoofdstuk IVd werden tenslotte de reeds bekende gegevens over de bijnierschorsfunctie bij CARA(astma)patienten besproken. Het vor-

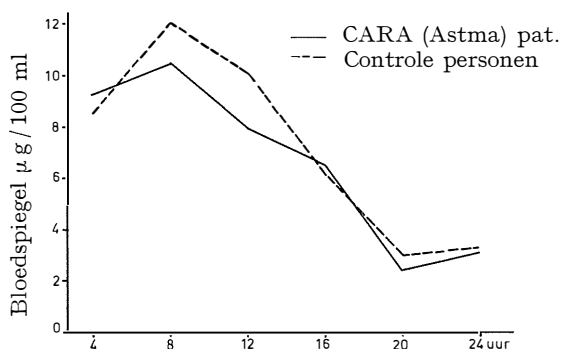
men van een oordeel uit deze gegevens bleek niet goed mogelijk. Enerzijds ontbreken veelal voldoende gegevens om het klinische beeld van de patienten te kunnen beoordelen. Dit is temeer van belang daar gebleken is dat diverse storende invloeden, met name luchtweginfecties, het beeld van de bijnierschorsfunctie bij CARA(astma)patienten sterk beïnvloeden. Anderzijds laten de proefopstellingen (standaardisatie van de proefomstandigheden, keuze van eigen controlepersonen van gelijke leeftijd en geslacht) vaak veel te wensen over, terwijl meestal van indirecte bepalingsmethoden gebruik is gemaakt.

In hoofdstuk v komt het eigen onderzoek aan de orde, waarbij zoveel mogelijk rekening is gehouden met de bovengenoemde factoren bij de proefopstelling. Om de invloed van leeftijd en geslacht op de resultaten uit te sluiten, beperkten we ons onderzoek tot mannen tussen 18-30 jaar. Alle patienten leden aan chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen, waarbij de benauwdheidsklachten (continu en/of paroxysmaal) op de voorgrond stonden. In de meeste gevallen waren hiernaast klachten aanwezig over hoesten, al dan niet met opgeven van sputum (zie voor een overzicht over de klachten en objectieve gegevens de tabellen 13 t/m 20). Tijdens de onderzoeksperiode verkeerden de patienten in een rustige fase van hun CARA(astma) en hadden met name géén benauwdheidsaanval en géén luchtweginfectie (sputum-onderzoek, BSE, temperatuur). Ze waren echter niet geheel vrij van symptomen (zie ook de longfunctiegegevens).

De controlepersonen hadden in eigen noch in familie-anamnese (1e graad) CARA-verschijnselen.

Bepaald werden de corticosteron en cortisolspiegel in het bloed en de uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden en 17-oxo(=keto)gene steroiden in de urine.

Onder normale dagelijkse omstandigheden bleken de corticosteron-



*Figuur 38* - Bloedspiegels cortisol in de loop van de dag bij ambulante CARA (astma)patienten en controlepersonen

en cortisolspiegels in het bloed gedurende 24 uur om de 4 uur bepaald, geen significante verschillen te vertonen tussen de CARA(astma)-patienten en controlepersonen (zie figuur 38).

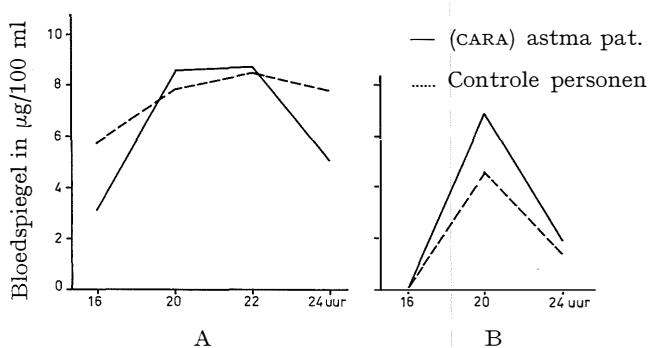
De uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden bleek bij de CARA(astma)patienten significant verlaagd. De uitscheiding van 17-oxo(=keto)gene steroiden was slechts weinig (niet significant) lager bij de patientengroep.

De cortisolspiegel in het bloed 's middags om 16 uur, na bedrust sinds 12 uur, bleek bij de CARA(astma)patienten significant lager dan bij de controlepersonen. Voor de corticosteronspiegel in het bloed was het verschil niet significant.

De corticosteron/cortisol-ratio bleek tussen de patienten en controlepersonen geen significant verschil te vertonen.

De reactie van de bijnierschors op een ACTH-prikkel werd nagegaan door middel van een ACTH-infuus tijdens de fase van geringe eigen bijnierschorsactiviteit, van 16 tot 24 uur. Twee dagen tevoren werd onder gelijke omstandigheden een infuus gegeven met alleen het oplosmiddel (480 ml glucose 5%).

Een lichte ACTH-prikkel (1,6 E/8 uur) gaf bij de patienten een iets sterkere stijging van de corticosteron en cortisolspiegels in het bloed, het verschil bleek niet significant (zie fig. 39).



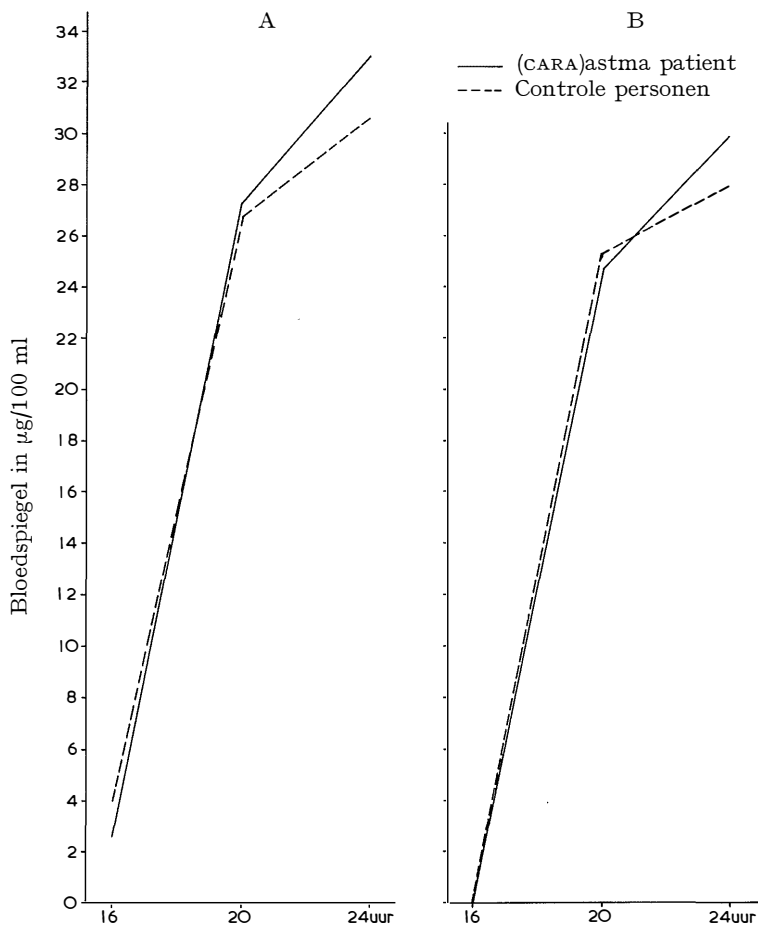
Figuur 39 - ACTH-test I (1,6 E/8 uur): invloed op de cortisolspiegel in het bloed

A. bloedspiegel tijdens het infuus

B. 'zuiver' effect (verschil tussen ACTH-test I en glucose controletest)

Een maximale ACTH-prikkel gaf bij de patienten- en controlegroep vrijwel dezelfde reactie (zie figuur 40).

De uitscheiding van 17-oxo(=keto)steroiden toonde een vrijwel gelijke stijging voor de patienten- en controlegroep. Het verschil tussen de bereikte waarden (die vrijwel een summatie inhouden van het ACTH-effect en de normale dagproductie daar de uitscheiding over 24 uur werd bepaald en het ACTH-infuus werd gegeven tijdens de fase



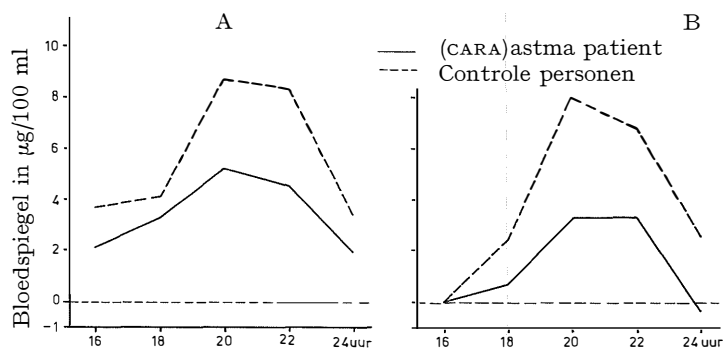
*Figuur 40 - ACTH-test II (75 E/8 uur): invloed op de cortisolspiegel in het bloed*  
 A. bloedspiegel tijdens het infuus  
 B. 'zuiver' effect (verschil tussen de ACTH-test II en de glucose controletest)

van geringe eigen bijnierschorsactiviteit) bleek statistisch significant. Ook de uitscheiding van 17-oxo(=keto)gene steroiden steeg voor beide groepen in vrijwel dezelfde mate.

Verder gingen we de reactie na op een (lichte) aspecifieke prikkel, namelijk 0,1 E pyrexal® intraveneus, onder dezelfde omstandigheden als bij de ACTH-tests. Het resultaat is weergegeven in figuur 41.

De patienten toonden dus een minder sterke reactie, het verschil bleek echter niet significant. Wel bleek het maximale 'zuivere' effect bij de patienten significant minder sterk dan bij de controlepersonen. Daar dit resultaat echter na enkele bewerkingen werd verkregen, bij





*Figuur 41 - Pyrexal®test (0,1 E i.v.): invloed op de cortisolspiegel in het bloed*  
 A. bloedspiegel tijdens de test  
 B. 'zuiver' effect (verschil tussen de pyrexal®test en controletest)

vrij kleine groepen (elk 6 personen) geven we dit resultaat met de nodige reserve.

Tenslotte gingen we de cortisol-verdwijningscurven na bij een patiënten- en controlegroep, die elk 's middags om 16 uur 1 mg cortisol per kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend kregen. Beide curves toonden een geheel gelijk beeld.

In hoofdstuk VI hebben we onze resultaten besproken tegen de achtergrond van de literatuurgegevens. Speciale aandacht hebben we hierbij besteed aan het onderzoek van Van der Straeten dat met name wat de keuze der patiënten betreft geheel aansloot bij ons eigen onderzoek.

De betekenis van de gevonden afwijkingen hebben we getracht te interpreteren met gebruikmaking van de bovengenoemde gegevens over het effect van glucocorticoiden op de CARA(astma) en met de (schaarse) gegevens van het effect van androgenen hierop. Beide aangevuld met gegevens verkregen uit het overzicht van de mogelijke invloed van hormonale veranderingen in het lichaam op de CARA.

Het blijkt hieruit dat bij CARA(astma)patiënten de glucocorticoïde functie van de bijnierschors licht gestoord is en de androgene functie (van bijnierschors en gonaden?) veel duidelijker. Beide functiestoornissen lijken het gevolg van veranderingen in het secretiepatroon van de hypofyse.

Voorlopig wijzen de meeste gegevens erop dat het geen primaire stoornis is, doch een secundaire, veroorzaakt door de herhaalde stress-invloeden (benauwdheidsaanvallen, luchtweginfecties).

De verminderde glucocorticoïde-activiteit lijkt zowel de dispositie tot het ontstaan van de astmatische verschijnselen (allergie en hyperreactiviteit) te bevorderen als het ontstaan van deze verschijnselen

zelf door inwerking van exogene prikkels op de genoemde dispositie. Ook wordt het ontstaan van de complicaties mogelijk in de hand gewerkt. Onder normale omstandigheden zal dit effect echter niet groot zijn. Wel is het de vraag of dit effect meer op de voorgrond komt bij lichte stress-reacties (lichte, chronische luchtweginfecties) door een verminderde reactie van het hypophysebijnierschorssysteem.

De verminderde androgene activiteit lijkt eveneens de astmatische verschijnselen te bevorderen. De mate waarin dit effect optreedt zal er voor een groot deel van afhangen welke androgene hormonen in mindere mate worden geproduceerd (testosteron??). Het is echter niet uitgesloten dat de allergie en vooral de algemene stress-reactie hierdoor enigszins in een voor de patient gunstige zin worden beïnvloed.

Nadere gegevens over de vraag of het inderdaad een secundaire stoornis betreft en over de reactie op (lichte) stress-prikkels lijken in dit kader gewenst, evenals nadere gegevens over de androgene functiestoornis (testosteron?). Verder lijkt het gewenst overeenkomstige gegevens te verzamelen bij groepen van andere leeftijden en geslacht. Tenslotte komt een nadere analyse van enkele andere facetten (o.a. invloed van menstruele cyclus en graviditeit) in aanmerking.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

This investigation was instituted to approach some endocrinological aspects of the 'asthma' problem, the adrenocortical activity being considered the core of this problem. The working hypothesis was the idea that there exists a close relationship between bronchial asthma and asthmatic bronchitis. These two are therefore comprised under the term: Chronic Aspecific Respiratory Affections (CARA) together with some related clinical pictures. This concept bares a close relationship with the Anglo-American disease entity of Chronic Non-Specific Lung Disease, CNSLD (chapter II).

Both clinical pictures are characterized, *inter alia*, by a usually hereditary-constitutional disposition, in particular allergy and aspecific bronchial hyperreactivity. This gives rise to the occurrence of the asthmatic manifestations after exposure to external stimuli (allergic and/or aspecific), exerting no influence on normal subjects. Up to now the nature of this constitutional basis has remained unknown.

It is a well-known fact that hormones, in particular the corticosteroids, play an important role in the reaction of the body to external stimuli. In view of what has been said above, it is obvious to expect that this will also be the case in the genesis of the CARA manifestations. Indications in this direction are found in the stereotype changes of the clinical picture of CARA (to which we shall revert later), which cannot be explained from changes in the external stimuli, but which do coincide with alterations in the hormonal balance and in which the adrenocortical activity is, at least partly, also involved. Furthermore, the adrenocortical hormones exert an influence on several processes in the body that seem to be of importance for the development of the CARA phenomena (see later). Finally, it is known that administration of adrenocortical hormones often causes an important improvement of the CARA signs and symptoms.

The purpose of the investigation was therefore to find out whether CARA (asthma) patients suffer from a disturbance of the adrenocortical activity, promoting the development of the disposition, of the manifestations and possibly also of the complications.

Chapter III starts with a survey of the nomenclature of the most important corticosteroids, and of the current methods of determination.

In addition, their production and metabolism are outlined, and also the influence exerted on them by other hormones, and by disturbances of metabolically active organs.

A summary of the main points is given, at any rate as far as these have been of importance for the set-up of this study and as the basic material leading to the conclusions. This holds especially for the discussion of the sex hormones (viz., the androgens).

It transpired, among other things, that a high proportion (about 90 %) of the hormone circulating in the blood is bound to a protein (transcortin) and is probably biologically inactive. The metabolism takes place, to an important degree, in the tissues (e.g., reduction and oxidation to  $C_{11}$ ,  $C_{17}$ ,  $C_{20}$ ). The liver is the site where tetrahydro-compounds are formed. These are conjugated with glucuronic acid or sulphuric acid in liver and kidneys, followed by excretion by the kidneys.

ACTH causes an important rise in the production of corticosterone and cortisol, but a smaller rise in the androgen production.

Oestrogens cause a strong rise of the protein-bound corticosteroids, due to an increase of the blood transcortin level. The levels of free, biologically active corticosteroids probably change only very little.

The natural androgens seem to have little influence on the corticosteroids. In the animal experiments, however, they do afford some protection to the adrenal cortex against the morphological changes as caused by hypophysectomy or corticosteroid administration. Synthetic androgens seem to exert an influence via inhibition of the corticosteroid breakdown in the liver.

Thyroid hormones accelerate corticosteroid metabolism.

Finally, the adrenocortical secretion pattern depends strongly on the animal species.

Chapter IVa discusses the influence of the adrenocortical hormones on the histopathological manifestations in CARA (asthma) and on their genesis via allergy and hyperreactivity.

The majority of *histological changes* in CARA (asthma) is counteracted by the administration of glucocorticoids. This is in particular true for the increase of the mucus cells, the depolymerization of the connective tissue ground substance and the oedema, the infiltration with eosinophilic leucocytes, mononuclears and plasma cells, and for the increase of mast cells.

The neoformation of *connective tissue* is inhibited by glucocorticoids, the connective tissue already present is also influenced by them. This is, in particular, associated with the formation of less, probably higher polymerized, ground substance and a reduction of the permeability. The most cells in the connective tissue and the basophilic leucocytes in the blood also decrease in number.

So far, definite indications for a disturbance in the *histamine* metabolism in CARA (asthma) patients have not been found. It has been observed, however, that the respiratory passages of these patients are much more sensitive to histamine administration than those of normal subjects, but this hyperreactivity remains probably confined to the respiratory tract.

In animal experiments, extirpation of the adrenal cortex causes a considerably increased sensitivity to histamine, combined with an enhanced histamine formation in the tissues. Administration of glucocorticoids in intact animals has little influence on the sensitivity to histamine. Only increased sensitivity of rats and mice due to *B. pertussis* vaccination, is counteracted. The formation of histamine in the tissues is also inhibited by glucocorticoids. In man, administration of corticosteroids has only little influence on the histamine hyperactivity.

*Eosinophilia* in immediate type allergic reactions has been frequently found. The eosinophilic leucocytes probably play a role in the inactivation of histamine. Administration of corticosteroids causes a marked fall of the blood eosinophil count. This seems to be caused by inhibition of the release of eosinophils by the bone marrow on one hand and on displacement to the tissues (digestive tract?) and an enhanced breakdown in the reticulo-endothelial system on the other. After a few days, the tissue eosinophilia also diminishes.

The *antibody production* is little influenced by adrenalectomy. In the animal experiment administration of massive doses of glucocorticoids during the sensitization period leads to an inhibition of the antibody production combined with a reduction of the lymphoid tissue, dependent on the animal species. In man, shortlasting administration has little influence on the antibody titre in the blood; when the administration takes place over a longer period, there may be some decrease. So far the reagin titre did not appear to be affected, but these observations have been made in shortlasting experiments only.

*Allergic reactions* are enhanced by adrenalectomy in the animal experiment. Administration of glucocorticoids usually causes only a partial inhibition, which effect is based on an aspecific influence (antiphlogistic effect). The result mainly depends on the nature of the reaction. In the reactions in which the release of histamine is the prominent feature, the effect is only small. If lymphocytic reaction predominates (delayed typed allergy), the effect is much more evident. Furthermore, animal species, strength of the reaction and hormone dosage play an important role.

Chapter IVb deals with the concomitance of the above-mentioned stereotype changes of the CARA (asthma) picture with changes in the hormonal balance.

The evaluation of the influence of *age and sex* is strongly influenced by the degree to which asthmatic bronchitis is also taken into account. If the asthma is considered in the broad sense of CARA, the picture, as schematically represented in fig. 37, comes to the fore.

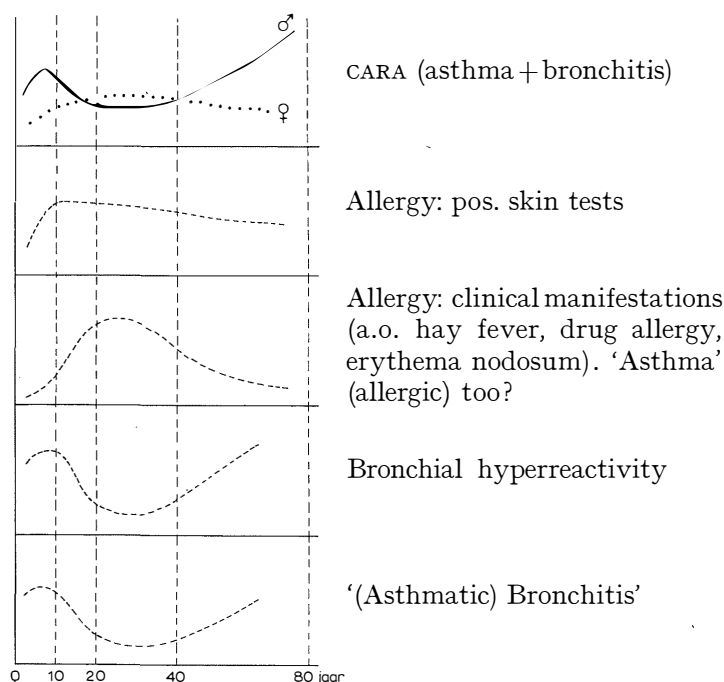


Figure 37 - The incidence of CARA allergy and hyperreactivity, dependent on age and sex

This shows therefore that 'bronchitis' and hyperreactivity predominate in the younger and older age groups, with a higher frequency in men. At young adult age, however, 'asthma' and allergy rather predominate, with about the same frequency in men and women. It seems that positive skin tests for inhalation allergens appear earlier than the clinical manifestations of the inhalation allergy. Furthermore these skin tests often remain positive, whereas the clinical manifestations of the inhalation allergy become less marked at older age.

The glucocorticoid activity in general shows little difference from a few weeks after birth to advanced age, even though at older age

changes occur mainly due to metabolic changes. There is little difference between men and women.

The androgen activity is clearly correlated with age, maximum activity occurring at about 20-30 years. Here again the differences between the sexes are probably only slight (but of course, this picture changes when the androgen activity of the gonads are also drawn into the picture).

In the course of life a number of marked changes occur, that may be of importance for the pathophysiology of CARA (asthma). For example, at advanced age the hexosamine/collagen ratio of the connective tissue becomes smaller. The eosinophil count, which rises to fairly high values shortly after birth, decreases regularly in young normal subjects until, at about the age of fifteen, values are reached that remain practically unchanged during further life. Young CARA (asthma) patients usually have higher values, which also decrease at adult age, be it more slowly. A correlation between the antibody production and age seems to be present for the iso-agglutinin titre only.

For the time being, it is impossible to give an explanation based on hormonal differences of the higher frequency of CARA signs and symptoms (viz., 'bronchitis' and hyperreactivity) in men than in women at younger and older age. The improvement of symptoms and signs occurring especially in men at young adult age, seems to be correlated rather with an enhanced androgen activity, than with changes in the glucocorticoid activity. That this improvement in females is much less outspoken might be either due to a stronger favourable effect of the testosterone than of the adrenocortical androgens or to an opposite effect of the female sex hormones.

The influence of the *time of day* on the development of CARA signs and symptoms is very clear from the higher frequency of asthma attacks at night, combined with a decrease of the lung function and an increase of the hyperreactivity. The adrenocortical activity, too, shows a clear diurnal variation. This activity is slight in the beginning of the night and rises in the course of the night to reach a peak at about 8 a.m. It is very much the question whether all this gives an adequate explanation of the variations in the CARA manifestations. Other factors (sympathicus/parasympathicus balance!) are probably also of importance.

In women the *menstrual cycle* also seems to exert an influence on the development of CARA (asthma) manifestations, often reflected in a premenstrual increase of the complaints. This increase is probably not related to changes in the adrenocortical activity, as the glucocorticoids as well as the androgen activity do not show any marked cyclic variations. The reduction of the female sex hormones, which occurs premenstrually, may play a role in this respect.

On the other hand, during *pregnancy*, the complaints of CARA (asthma) patients often become less. This may be associated with a rise of glucocorticoid activity of the adrenal cortex, but the marked increase of the female sex hormones should also be taken into account. The androgen activity of the adrenal cortex does not show marked changes during pregnancy.

Finally, an acute *stress reaction* often causes an improvement of the complaints of patients suffering from CARA (asthma). This is almost certainly due to an enhanced adrenocortical activity, at any rate as regards the glucocorticoid function. The androgenic function probably increases to a much lesser degree, showing a transient fall to subnormal values during long-lasting stress and in the subsequent period. It may be of significance that not all different kinds of stress cause the same adrenocortical reaction pattern. For example, certain types of psychic stress (disappointment, listlessness) even lead to a fall of the adrenocortical glucocorticoid activity (explaining the increase of complaints in CARA (asthma) patients?).

The subject of chapter Ivc is the therapeutic effect of glucocorticoid administration to CARA (asthma) patients. It was shown that this effect is usually unequivocal, but it is obtained with dosages that in most cases by far exceed the normal production of the adrenal cortex in healthy persons.

Chapter Ivd deals with the already-known data on the adrenocortical function in CARA (asthma) patients. It proved not well possible to form a judgment on these data. On the one hand, sufficient data are usually lacking to enable an evaluation of the clinical picture of the patients. This is of even greater importance as it has been shown that various disturbing influences, in particular infections of the respiratory passages, exert a strong influence on the picture of the adrenocortical function in CARA (asthma) patients. On the other hand, the experimental arrangements (standardization of the experimental conditions, choice of adequate control subjects of the same age and sexe) often leave much to be desired, while usually indirect methods of hormone determinations have been used.

Chapter v describes our personal investigation, in which the above-mentioned factors in the experimental set-up have been taken into consideration as far as possible. To eliminate the influence of age and sex on the results, we restricted our investigation to males between 18 and 30 years. All patients suffered from chronic aspecific respiratory affections, with dyspnoea (continuous and/or paroxysmal) as the main symptom. Most patients also suffered from cough, with or without expectoration (for a survey of complaints and objective data, see



tables 13-20). During the examination period, the patients were in a quiescent phase of their CARA (asthma) and had no attack in particular of dyspnoea and no infection of the airways (sputum analysis, ESR, body temperature). They were however, not entirely symptom-free (see also the lung function data). The control subjects had no CARA manifestations, neither in their own nor in their family history (first degree). The blood corticosterone and cortisol levels, and the urinary excretion of 17-oxo(= keto)steroids and 17-oxo (= keto)genic steroids were determined.

Under ambulant hospital conditions, the blood corticosterone and cortisol levels, determined every four hours during a 24-hour period, did not show significant differences between the CARA (asthma) patients and the controls (see fig. 38).

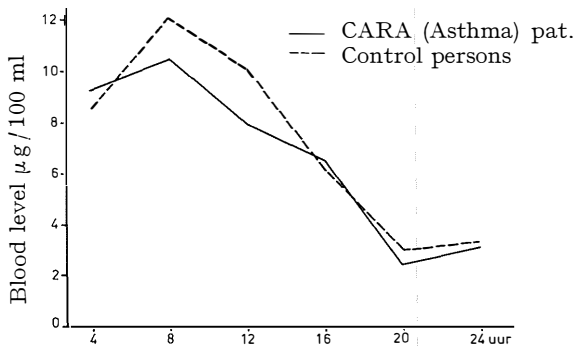


Figure 38 - Blood cortisol level in the course of the day in ambulant CARA(asthma)patients and control subjects

The 17-oxo (= keto)steroid excretion was significantly decreased in the CARA (asthma) patients. The excretion of 17-oxo (= keto)genic steroids was only little lower in the patient group (not significant).

The blood cortisol level at 4p.m., after bed rest since noon, was significantly lower in the CARA (asthma) patients than in the controls. The difference was not significant for the blood corticosterone level.

No significant difference was found in the corticosterone/cortisol ratio between patients and control persons.

The reaction of the adrenal cortex to an ACTH-stimulus was studied by means of an ACTH-infusion during the phase of low adrenocortical activity, from 4 p.m. to midnight. Two days before, an infusion with only the solvent (480 ml 5 % glucose) was given under identical circumstances.

A mild ACTH-stimulus (1,6 U. per eight hours) caused a somewhat stronger rise of the blood corticosterone and cortisol levels of the

patients than in normals, the difference was not significant (see fig. 39). A maximum ACTH-stimulus gave practically the same reaction in patients and controls (see fig. 40).

The 17-oxo (= keto) steroid excretion showed a practically equal rise for the patient and control groups. The difference between the values obtained (which may be regarded as a summation of the ACTH-effect and of the normal daily production, as the excretion was determined over 24 hours and the ACTH infusion was given during the phase of low adrenocortical activity) remained statistically significant. The excretion of 17-oxo (= keto)genic steroids, rose to about the same degree in both groups.

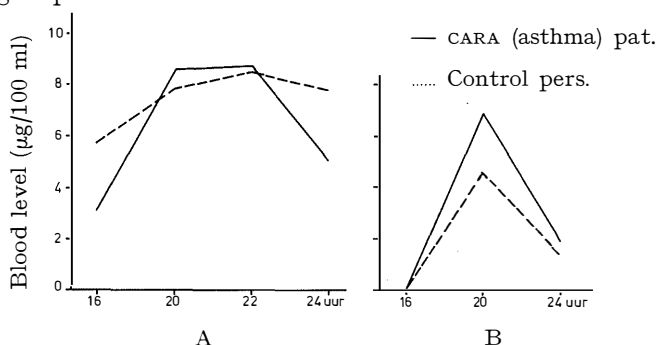


Figure 39 - ACTH-test (1,6 U. per eight hours): influence on the blood cortisol  
A blood level during the infusion

B 'pure' effect (difference between ACTH-test and glucose control test)

We also studied the reaction to a (mild) aspecific stimulus, i.e. Pyrexal® intravenously, under the same conditions as the ACTH-test. The result is shown in figure 41.

The patients showed a less pronounced reaction, but the difference was not significant. However, the maximum 'pure' effect in the patients was significantly less strong than in the controls. As this result was obtained only after some manipulations, in rather small groups (each consisting of six persons), these results should be regarded with due caution.

We finally studied the cortisol disappearance curves in a patient and in a control group, following 1 mg. cortisol/kg. body-weight intravenously at 4 p.m. The two curves were fully identical.

Chapter VI discusses our results against the background of the pertinent literature. Special attention is given to the investigation of van der Straeten, which, especially as regards the selection of patients, entirely agrees with our own study. We have tried to interpret the significance of the abnormalities found using the above-mentioned data on the

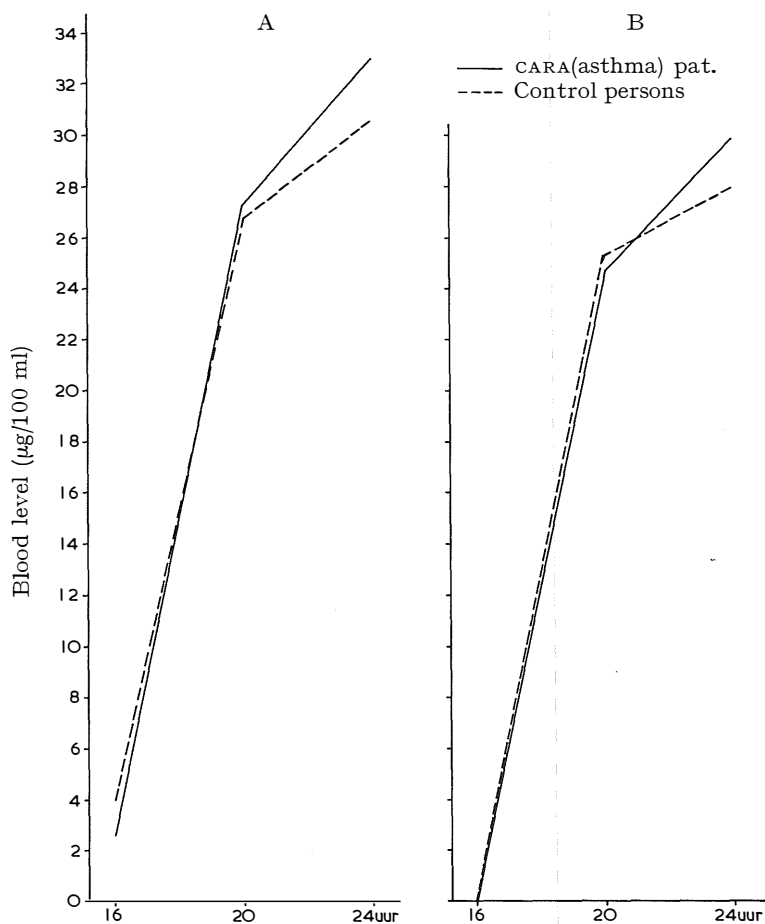


Figure 40 - ACTH-test II (75 U. per eight hours): influence on the blood cortisol level  
 A blood level during the infusion  
 B 'pure' effect (difference between ACTH-test II and the glucose control test)

effect of glucocorticoids on CARA (asthma), and the scarce data on the effect of androgens on it. Both were supplemented with data obtained from the above-mentioned survey of the possible influence of hormonal changes in the body on CARA.

It transpired that in CARA (asthma) patients the glucocorticoid function of the adrenal cortex is mildly, and the androgenic function of adrenal cortex and gonads much more clearly disturbed. Both functional disturbances seem to be the result of changes in the pituitary secretion pattern.

For the time being, most data suggest that these disturbances are not

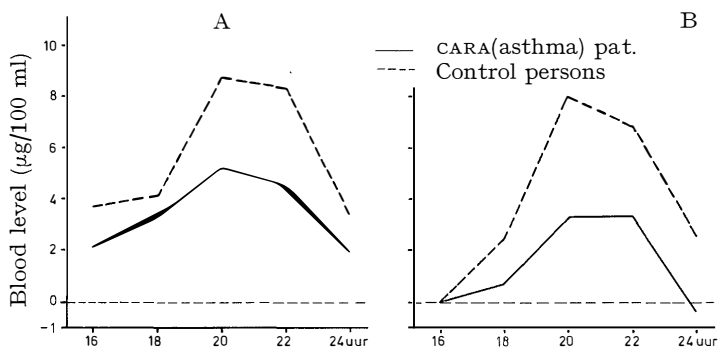


Figure 41 - Pyrexal®-test (0,1 U. intravenously): influence on the blood cortisol level

A blood level during the test

B 'pure' effect (difference between the Pyrexal® test and control test).

primary, but secondary, caused by the repeated stress influences (attacks of dyspnoea, infections of the respiratory passages).

The decreased glucocorticoid activity seems to promote both the disposition for the asthmatic manifestations (allergy and hyperreactivity) per se, and the causation of these manifestations by the action of exogenous stimuli on this disposition. The development of the complications may also be promoted. But under normal conditions these effects will not be very great. It is, however, the question whether these effects become more predominant in mild stress reactions (mild chronic airways infections) due to a decreased reaction of the pituitary-adrenocortical system.

The decreased androgenic activity, too, seems to promote the asthmatic signs and symptoms. The degree to which this effect occurs depends largely on the question which androgenic hormone is produced in lesser quantities (testosterone?). It cannot be excluded, however, that the allergy and the general stress reactions are favourable influenced to some extent.

Further analysis of the problem whether our results do indicate a secondary disturbance and details on the reaction to (mild) stress stimuli are necessary, just as more data on the androgenic function disturbance (testosterone?). It seems desirable moreover, to collect corresponding data in groups of other ages and sex. Finally, a closer analysis of some other aspects (influence of menstrual cycle and pregnancy) is needed.

# LIJST VAN DE GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Abramson, H.A. (1950) *Dis. Chest* 18, 435.
- Adams, L. B. (1951) *Pediatrics* 7, 472.
- Ahlmark, K. (1944) *Acta physiol. scand.* 9, Suppl. 285.
- Albright, F. (1947) *Ann. intern. Med.* 27, 861.
- Alers, C. J. (1955) *Med. Diss. Utrecht.*
- Alrich, E. M., Carter, J. & Lehman, E. P. (1951) *Ann. Surg.* 133, 783.
- Anders, I., Gahlen, W. & Stüttgen, G. (1953) *Klin. Wschr.* 31, 703.
- Andersson, E. (1956) *Acta allerg.* 10, 246.
- Andersson, E. (1964) *Acta allerg.* 19, 311.
- Andersson, E. & Bruun, D. (1960) *Acta allerg.* 15, Suppl. 7, 275.
- Angervall, L., Bjurö, T. & Westling, H. (1961) *Acta endocrin.* 36, 467.
- Anrep, G. V., Barsoum, G. S. & Ibrahim, A. (1947) *J. Physiol.* 106, 379.
- Apostolakis, M., Bettendorf, G. & Voigt, K. O. (1962) *Acta endocrin.* 41, 14.
- Appleby, J. I., Gibson, G., Norymberski, J. K. & Stubbs, R. D. (1955) *Biochem. J.* 60, 453.
- Appleby, J. I. & Norymberski, J. K. (1957) *J. Endocrin.* 15, 310.
- Arbesman, C. E., Neter, E. & Bertram, L. F. (1951) *J. Allergy* 22, 340.
- Archer, R. K. (1963) *The Eosinophil Leucocytes* (Blackwell, Oxford).
- Arnoldsson, H. (1958) *Acta allerg. Suppl.* 6, 145.
- Arnoldsson, H. (1959) *J. amer. med. Ass.* 169, 1364.
- Artz, W. (1961) *Proc. Tub. Res. Council* No. 48, p. 91.
- Asboe-Hansen, G. (1950) *Acta derm. -vener.* 30, 27.
- Asboe-Hansen, G. (1952) *Acta endocrin.* 9, 29-36.
- Asboe-Hansen, G. (1952) *Proc. exp. Biol. and Med.* 80, 677-79.
- Asboe-Hansen, G. (1954) *Cancer Res.* 14, 94.
- Asboe-Hansen, G. (1958) *Physiol. Rev.* 38, 446.
- Ayres, P. J. (1960) In: *The Biosynthesis and Secretion of Adrenocortical Steroids.*  
Edit. Clark, F. & Grant, J. K. (Cambridge University Press) p. 50.
- Banga, D. & Balo, A. (1957) In *Connective Tissue* p. 254 (C.I.O.M.S. Oxford).
- Bangham, A. D. (1951) *Brit. J. exp. Path.* 32, 77-84.
- Banting, F. G. & Gairns, S. (1926) *Amer. J. Physiol.* 77, 100-113.
- Barr, S. E., Brown, H. & Dyer, R. F. (1960) *J. Allergy* 31, 406.
- Barr, M., Glenney & A. T., Randall, K. J. (1950) *Lancet* 1, 6.
- Barrett, C. D. Jr., Timm, E. A., Molner, J. G., Wilner, B. I., Anderson, C. P.  
Carnes, H. E. & Mc. Lean, I. W. (1958) *J. amer. med. Ass.* 167, 1103.
- Baschieri, G. (1952) *Acta endocrin.* 10, 17-28.
- Batrinis, M. L., de Fossey, B. M. & Aubert, P. (1962) *Acta endocrin* 40, 247.
- Baumgartner, L. (1934) *J. Immunol.* 27, 407.
- Baumgartner, L. (1937) *J. Immunol.* 33, 477.
- Bayliss, R. I. S., Browne, J. C., Round, B. P. & Steinbeck, A. W. (1955) *Lancet* 1, 62.

- Bayliss, R. I. S. & Steinbeck, A. W. (1954) *Brit. med. J.* 7, 486.
- Beall, G. M. (1963) *J. Allergy* 34, 8.
- Beas, F., Zurbügg, R., Cara, J. & Gardner, L. I. (1962) *J. clin. Endocrin* 22, 1090.
- Beck, J. C. (1956).
- Beck, J. C., Blair, A. J., Dyrenfurth, R. O., Morgen, R. O. & Venning, E. H., (1962) In: *The Human Adrenal Cortex*. Ed. Currie, A. R., Symington, T., Grant, J. K. (Livingstone, Edinburgh & London) p. 432.
- Beisel, W. R., DiRaimondo, V. C., Chao, P. Y., Rosner, J. M. & Forsham, P. H. (1964) *Metabolism* 13, 942.
- Benditt, E. P., Arase, M. & Roeper, M. E. (1956) *J. Histochem. Cytochem.* 4, 419.
- Benditt, E. P. & Lagunaoff, D. (1964) *Progr. Allergy* 8, 195.
- Benditt, E. P., Schiller, S. & Dorfman, R. J. (1950) *Proc. exp. Biol. and Med.* 75, 782.
- Bensley, S. H. (1934) *Anat. Rec.* 60, 93.
- Benzancon, F. & Jacquelin, A. (1931) *Presse méd.* 39, 1685.
- Berg, S. (1930) *J. Allergy* 2, 54.
- Berger, W. & Lang, F. J. (1930) *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 42 Kongr: 367.
- Berliner, D. L. & Dougherty, T. F. (1958) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 98, 3.
- Berliner, D. L., Grosser, B. I. & Dougherty, T. F. (1958) *Arch. Biochem Biophys.*
- Best, W. R., Muercke, R. C. & Kark, R. M. (1951) *J. clin. Invest.* 6, 629.
- Beumer, H. M. & Koster, L. (1962) *Dis. Chest* 42, 615.
- Bick, E. M. (1959) *J. Mt. Sinai. Hosp.* 26, 501.
- Biggart, J. H. (1932) *J. Path. Bact.* 35, 799.
- Birke, G. (1953) *Acta med. scand.* 144, 455.
- Birke, G. (1954) *Acta med. scand. suppl.* 291.
- Birke, G., Franksson, C. & Plantin, L. O. (1954) *Acta endocrin. suppl.* XVII.
- Birke, G. & Plantin, L. O. (1957) *Ann. rheum. Dis.* 16, 386.
- Birke, G. & Plantin, L. O. (1960) *J. clin. Endocrin* 20, 593.
- Bjorneboe, M., Fischel, E. E. & Stoerk, H. C. (1951) *J. exp. Med.* 93, 37.
- Bjurö, F., Westling, H. & Wetterqvist, H. (1961) *Brit. J. Pharmacol.* 17, 479.
- Bjurö, F., Westling, H. & Wetterqvist, H. (1964) *Arch. Allergy* 24, 311.
- Bliss, E. L., Migeon, C. J., Branch, C. H. & Samuels, L. T. (1956) *Psychosom. Med.* 18, 56.
- Bliss, E. L., Migeon, C. J., Eik-Nes, K., Sandberg, A. A. & Samuels, L. T. (1954) *Metabolism* 3, 493.
- Bliss, E. L., Nelson, D. H. & Samuels, L. T. (1954) *J. clin. Endocrin* 14, 423.
- Bliss, E. L., Sandberg, A. A., Nelson, D. H. & Eik-Nes, K. (1953) *J. clin. Invest.* 32, 818.
- Bloch, E. & Benirschke, K. (1962) In: *The Human Adrenal Cortex* P 589 Ed. Curry, A. R., Symington, T., Grant, J. K. (Livingstone Ltd Edinburgh & London).
- Bohrod, M. G. (1954) *Progr. Allergy* IV, 31.
- Bohrod, M. G. (1959) *Int. Arch. Allergy.*
- Bomers-Marres, A. J. M. L. (1964) *Lancet* 2, 364.
- Bondy, P. K. & Upton, G. V. (1957) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 94, 585.
- Bongiovanni, A. M. & Eberlein, W. R. (1955) *J. clin. Endocrin.* 15, 1524.
- Booy-Noord, H., Orie, N. G. M., ten Cate, H. J., Sloots, S. & Bolt, D. (1957) *Int. Arch. Allergy* 10, 321.
- Boreus, L. D. & Chakravarty, N. (1960) *Acta physiol. scand.* 48, 315.
- Borst, J. G. G. & de Vries, L. A. (1950) *Lancet* 2, 1.
- Borth, R. (1957) *Fertil. Steril.* 8, 233.
- Borth, R., Linder, A. & Riondel, A. (1957) *Acta endocrin.* 25, 33.

- Boseila, A. W. A. (1958) *Acta endocrin.* 29, 355.
- Boseila, A. W. A. & Uhrbrand, H. (1958) *Acta endocrin.* 28, 49.
- Bouman, P. R. (1959) *Med. Diss. Groningen.*
- Bowes, J. H., Elliott, R. G. & Moss, J. A. (1953) In: *Nature and Structure of Collagen*, Ed. Randell, J. p. 199 (Butterworth London).
- Bowness, J. M., Ching, G. K. S. & Lugg, J. H. W. (1958) *Austr. J. exp. Biol.* 36, 457.
- Braunsberg, H. & James, V. H. T. (1960) *J. Endocrin* 21, 333.
- Braunsberg, H. & James, V. H. T. (1961) *J. Endocrin.* 27, 1146.
- Bray, G. W. (1930) *Brit. med. J.* 1, 384.
- Bray, G. W. (1937) *Recent Advances in Allergy* (Churchill, London).
- Brichant, J., Brichant, M. L., Ducommun, P., Engel, E. & Riandel, A. M. (1958) *Schweiz. med. Wschr.* 88, 236.
- Bridges, R. A., Condie, R. M., Zak, S. J. & Good, R. A. (1959) *J. Lab. clin. Med.* 53, 331.
- Bro-Rasmussen, F., Buus, O., Lundwall, F. & Trolle, D. (1962) *Acta endocrin.* 40, 571.
- Bro-Rasmussen, F., Buus, O. & Trolle, D. (1962) *Acta endocrin.* 40, 579.
- Brooks, R. V. & Prunty, F. T. G. (1957) *J. Endocrin.* 15, 385.
- Brooks, R. V. & Prunty, F. T. G. (1960) *J. Endocrin* 20, XIII.
- Brooksbank, B. W. & Salokangas, A. (1959) *Acta endocrin.* 30, 231.
- Brown, H., Engler, E. & Wallach, S. (1958) *J. clin. Endocrin.* 18, 167.
- Brown, H. & Migeon, C. (1956) *J. clin. Endocrin* 16, 1227.
- Brown, H., Willardson, D. G., Samuels, L. T. & Tyler, F. H. (1954) *J. clin. Invest.* 13, 1524.
- Brown, J. B. (1956) *Lancet* 1, 704.
- Brown, J. B. (1959) *J. Obstet. Gynaec. brit. Emp.* 65, 795.
- Browne, J. S. L., Johnson, L. G., Schenker, V. & Venning, E. H. (1950) *Proc. of First clin. ACTH Conf.* p. 108 Ed. Mote, J. R. (Blakiston, Philadelphia).
- Bruce, J. & Russel, C. F. M. (1962) *Lancet* 2, 267.
- Brummel, E., Halkerston, I. D. K. & Reiss, M. (1954) *J. Endocrin.* 10, 111.
- Buchholtz, W. (1958) *Z. Laryng. Rhinol.* 37, 85.
- Burrell, J. M. (1953) *Arch. Dis. Childh.* 28, 140.
- Burstein, S., Savard, K. & Dorfman, R. I. (1953) *Endocrinology* 53, 88.
- Bush, I. E. & Sandberg, A. A. (1953) *J. biol. Chem.* 205, 783.
- Caderas, J., Kerlean, G. de & Jallatte, C. S. (1951) *Gynéc. Obstét.* 50, 318.
- Callow, N. H., Callow, R. K. & Emmens, C. W. (1938) *Biochem. J.* 32, 1312.
- Callow, N. H., Callow, R. K. & Emmens, C. W. (1940) *J. Endocrin* 2, 88.
- Cape, R. D. T., Thomas, J. W. & Palmer, R. A. (1952) *Canad. med. Ass. J.* 66, 441.
- Capuani, G. F. & Clerici, E. (1952) *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 8, 150.
- Carrier, H. M. & Code, C. T. (1950) *J. Allergy* 21, 310.
- Carrier, H. M., Sherrick, D. W. & Gastineau, C. F. (1960) *J. amer. med. Ass.* 172, 1356.
- Carter, A. C., Weisenfeld, S. & Goldner, M. G. (1958) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 98, 593.
- Caspar, A. & Hechter, O. (1956) *Arch. Biochem. Biophys.* 61, 299.
- Castor, G. & Baker, A. (1950) *Endocrinology* 47, 234.
- Cate, H. J. ten (1954) *Med. Diss. Groningen.*
- Cavallero, C. (1954) In: *Connective Tissue in Health and Disease* Edit. Asboe-Hansen, G. (Munksgaard, Copenhagen).
- Cavallero, C. & Braccini, S. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 78, 141.
- Chain, E. & Duthie, E. S. (1940) *Brit. J. exp. Path.* 21, 324.
- Chappell, J. W., Ebert, R. H. & Barclay, W. R. (1952) *J. Lab. clin. Med.* 39, 896.

- Chen, P. S. Jr., Mills, I. H. & Bartter, F. C. (1961) *J. Endocrin.* 23, 129.
- Christy, N. P., Wallace, E. Z., Gordon, W. E. L. & Jailer, J. W. (1959) *J. clin. Invest.* 38, 299.
- Christy, N. P., Wallace, E. Z. & Jailer, J. W. (1955) *J. clin. Invest.* 34, 899.
- Clarke, J. A. Jr. & Leopold, H. C. (1939-40) *J. Allergy* 11, 494.
- Code, C. F. (1952) *Physiol. Rev.* 32, 47.
- Code, C. F. & Macdonald C. (1937) *Lancet* 233, 730.
- Code, C. F., Mitchell, R. G. & Kennedy, J. C. (1954) *Proc. Mayo Clin.* 29, 200.
- Code, C. F. & Mitchell, R. G. (1957) *J. Physiol.* 136, 449.
- Cohen, H. (1958) *Brit. Med. J.* 1, 686.
- Coke, F. (1939) *Astma* II edit. John Wight & Sons Ltd. Bristol.
- Collins, S. D. (1935) *Publ. Hlth. Rep. Wash.* 50, 1404.
- Conn, J. W., Fajans, S. S., Louis, L. H., Seltzer, H. S. & Kaine, H. D. (1954) *Recent Progr. Hormone Res.* 10, 471.
- Connell, A. M., Cooper, J. & RedFearn, J. W. (1958) *Acta endocrin.* 27, 179.
- Constantinides, P. & Rutherford, J. (1957) *J. Geront.* 12, 264.
- Cooke, R. A., Sherman, W. B., Menzel, A. E. O., Chapin, H. B., Howel, C. M. & Scott, R. B., Mijers, P. A., Downing, L. M. (1951) *J. Allergy* 22, 211.
- Cooper, C. E. & Nelson, D. H. (1962) *J. clin. Invest.* 41, 1599.
- Cope, C. L. & Black, E. G. (1958) *Clin. Sci.* 17, 147.
- Cope, C. L. & Black, E. G. (1959) *J. Obstet. Gynaec. brit. Emp.* 66, 404.
- Cope, C. L. & Black, E. G. (1959) *Brit. med. J.* 2, 1117.
- Cope, C. L., Boysen, X. & Mc. Crae, S. (1951) *Brit. med. J.* II, 762.
- Cost, W. S. (1960) *Med. Diss. Groningen.*
- Cost, W. S. (1964) In: *Structure and Metabolism of Corticosteroids* p. 127. Ed. Pasqualini, J. R., Jayle, M. F. (Academic Press, London-New York).
- Courcy, C. de, Bush, I. E., Gray, C. H. & Lunnon, J. B. (1953) *J. Endocrin.* 9, 401.
- Crane, W. A. J. (1962) In: *The Human Adrenal Cortex*. Ed. Currie, A. R., Symington, T. & Grant, J. K. (Livingstone, Edinburgh & London) p. 325.
- Crawford, M. (1960) *Ann. Allergy* 18, 59.
- Creditor, M. C., Bevans, M., Mundy, W. L. & Ragan, C. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 74, 245.
- Criep, L. H., Mayer, L. D. & Lozano Menchaca, O. E. (1951) *J. Allergy* 22, 314.
- Crowder, R. E. (1957) *Contrib. Embryol. Carneg. Inst.* 251, 195.
- Cruikshank, B. & Hill, A. G. S. (1953) „Nature and Structure of Collagen” p. 27 (London, Butterworth).
- Curry, J. J. (1947) *J. clin. Invest.* 26, 430.
- Dale, H. H. (1920) *Brit. J. exp. Path.* 1, 103.
- Dale, H. H. & Laidlaw, P. P. (1910) *J. Physiol.* 41, 318.
- Daly, J. J. & Rickards, D. F. (1964) *Lancet* 1, 1451.
- Daniilovic, V. & Ljaljeric, M. (1960) *Acta allerg. Suppl.* 7, 250.
- Darrach, M. (1958) In: *Mechanisms of Hypersensitivity*. Ed. Shaffer, J. H., Lo-Grippio, G. A. & Chase, M. W. p. 613 (Little, Brown & Co Boston, Toronto).
- Daughaday, W. H. (1958) *J. clin. Invest.* 37, 519.
- Daughaday, W. H. (1960) In: *Hormones in Human Plasma*. Ed. Antoniades, G. (Little, Brown & Co Boston).
- Daughaday, W. H., Adler, R. E., Mariz, I. K. & Rasinki, D. C. (1962) *J. clin. Endocrin.* 22, 704.
- Daughaday, W. H., Jaffe, H. & Williams, R. H. (1948) *J. clin. Endocrin* 8, 166.
- Daughaday, W. H. & Mariz, I. K. (1960) In: *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*, p. 61. Ed. Pincus, G., Vollmer, E. P. (Academic Press, N.Y).



- Davies, D. V. (1952) *Stain Technol.* 27, 65.
- Davies, D. V. (1956) *Acta allerg.* 10, 1.
- Davies, J. A. V. (1937) *J. Immunol.* 33, 1.
- Davis, M. E. & Hulit, B. E. (1949) *J. clin. Endocrin.* 9, 714.
- Davis, M. E. & Plotz, E. J. (1956) *Acta endocrin.* 27, 245.
- Dean, A. L., Woodard, H. Q. & Twombly, G. H. (1944) *Surgery* 16, 169.
- Dews, P. B. & Code, C. F. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 77, 141.
- Dews, P. B. & Code, C. F. (1953) *J. Immunol.* 70, 199.
- Dingemanse, E., Huis in 't Veld, L. G. & de Laat, B. M. (1946) *J. clin. Endocrin* 6, 535.
- Dixon, A. S. J. & Bijwaters, E. G. L. (1953) *Clin. Sci.* 12, 15.
- Djajadiningrat, R. J. (1963) *Med. Diss. Leiden.*
- Dobriner, K., Lieberman, S. & Rhoads, C. P. (1948) *J. biol. Chem.* 172, 241.
- Doe, R. P., Flink, E. B. & Goodsell, M. G. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 196.
- Doe, R. P., Zinneman, H. H., Flink, E. B. & Ulstrom, R. A. (1960) *J. clin. Endocrin.* 20, 1484.
- Dohan, F. C., Touchstone, J. C. & Richardson, E. M. (1955) *J. clin. Invest.* 34, 485.
- Dohan, F. C., Bulaschenko, H. & Richardson, E. M. (1962) *J. clin. Invest.* 22, 916.
- Done, A. K. & Kelley, V. C. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 921.
- Donleben, P. G. (1959) *Med. Diss. Groningen.*
- Dorfman, R. I. (1954) *Recent Progr. Hormone Res.* 9, 5.
- Dorfman, R. I. (1955) *Ciba Found. Coll. Endocrinology* 8, 112.
- Dougherty, T. F. (1952) *Recent Progr. Hormone Res.* 7, 307.
- Dougherty, T. F. & Berliner, D. L. (1959) In: *Connective Tissue-Thrombosis and Atherosclerosis*. Ed. Page I. (Academic Press New York) p. 143.
- Dougherty, T. F., Berliner, D. L. & Berliner, M. L. (1961) *Metabolism* 10, 966.
- Dougherty, T. F., Bigler, R., Schneebeli, G. L. & Salhanick, H. A. (1956) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 64, 466.
- Dougherty, T. F., Brown, H. E. & Berliner, D. L. (1958) *Endocrinology* 62, 455.
- Dougherty, T. F., Chase, H. H. & White, A. (1964) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 58, 135.
- Dougherty, T. F. & Schneebeli, G. S. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 75, 854.
- Dougherty, T. F. & Schneebeli, G. S. (1955) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 61, 328.
- Dowling, J. T., Freinkel, N. & Ingbar, S. H. (1956) *J. clin. Endocrin* 16, 1491.
- Dowling, J. T., Freinkel, N. & Ingbar, S. H. (1956) *J. clin. Invest.* 35, 1263.
- Dresner, E. & Schubert, M. (1955) *J. Histochem. Cytochem.* 3, 360.
- Drukker, S. (1946) *Med. Diss. Leiden.*
- Ducommun, P., Timiras, P. S. & Dordoni, F. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 76, 559.
- Dustin, P. & de Harven, E. (1954) *Rev. Hémat.* 9, 307.
- Dijkstra, C. (1961) In: *Bronchitis, an International Symposium*. Edit. Orie, N. G. M. & Sluiter, H. J. p. 337. (v. Gorcum Assen).
- Eastman, N. J. (1950) In: *Obstetrics* (Williams (ed.) (Appleton-Century-Crofts Inc. New York).
- Ehrlich, P. (1877) *Arch. mikr. Anat.* 13, 263.
- Ehrlich, P. (1879) *Arch. Anat. Physiol.* 3, 166.
- Einbinder, J. M., Fox, C. L. & Nelson, C. T. (1955) *Amer. J. Physiol.* 182, 518.
- Einbinder, J. M., Nelson, C. T. & Fox, C. L. (1954) *Amer. J. Physiol.* 179, 347.
- Eik-Nes, K. (1957) *J. clin. Endocrin.* 17, 502.
- Eik-Nes, K. & Clark, L. D. (1958) *J. clin. Endocrin.* 17, 764.
- Eik-Nes, K., Sandberg, A. A., Nelson, D. H., Tyler, F. H. & Samuels, L. T. (1954) *J. clin. Endocrin.* 33, 1502.

- Eisen, N. N., Mayer, M. M., Moore, D. H., Tarr, R. & Stoerck, H. C. (1947) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 65, 301.
- Ellis, F. H. Jr., Mason, H. L. & Priestley, J. T. (1952) *Surg. Forum* 564.
- Ely, R. S., Bray, P. F., Raile, R. B. & Kelley, V. C. (1954) *J. clin. Invest.* 33, 1587.
- Ely, R. S., Hughes, E. R. & Kelley, V. C. (1958) *J. clin. Endocrin* 17, 190.
- Ely, R. S., Kelley, V. C. & Raile R. B. (1953) *J. Pediat.* 42, 38.
- Engel, L. L., Carter, P. & Fielding, L. L. (1955) *J. biol. Chem.* 213, 99.
- Engel, E., Demanet, J. C., Brichant, J. & Riondel, A. M. (1958) *Helv. med. Acta* 25, 552.
- Engel, F. L. (1952) *Endocrinology* 50, 462.
- Englert, E. Jr., Brown, H., Wallach, S. & Simons, E. L. (1957) *J. clin. Endocrin.* 17, 1395.
- Englert, E., Brown, H., Willardson, D. G., Wallach, S. T. & Simons, E. L. (1958) *J. clin. Endocrin.* 18, 36.
- Engstrom, W. W., Markardt, B. & Liebman, A. (1952) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 81, 582.
- Engstrom, W. W. & Mason, H. L. (1944) *J. clin. Endocrin.* 4, 517.
- Engstrom, W. W. & Munson (1951) *J. clin. Endocrin.* 11, 427.
- Ericksson-Lihr, Z. (1951) *Proc. 2<sup>e</sup> clin. ACTH Conf.* 2, 57.
- Ericksson-Lihr, Z. (1952) *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 8, 174.
- Ericksson-Lihr, Z., Forsel, P., Pettey, O. & Rusk, I. (1949) *Acta allerg.* 2, 249.
- Escamilla, R. F. (1949) *Ann. intern. Med.* 30, 249-290.
- Essellier, A. F., Jeanneret, R. L. & Morandi, L. (1954) *Blood* 9, 531.
- Essellier, A. F. & Wagner, K. F. (1952) *Klin. Wschr.* 30, 705.
- Esser, J. G. M. van, Orie, N. G. M. & de Vries, K. (1961) *Ned. T. Geneesk.* 105, 2367.
- Fawcett, D. (1954) *J. exp. Med.* 100, 217.
- Feinberg, S. M. (1946) *Allergy in Practice* (year Book Publishers) Chicago.
- Feinberg, S. M., Osborne, S. L. & Steinberg, M. J. (1932) *J. amer. med. Ass.* 99, 801.
- Felber, J. P., Reddy, W. J., Selenkow, H. A. & Thorn, G. W. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19, 895.
- Feldberg, G. (1956) In: *Ciba Found. Symp. on Histamine*. Edit. Wostenholme, Q. & O'Connor.
- Feldman, E. B. & Carter, A. C. (1960) *J. clin. Endocrin.* 20, 842.
- Felton, L. D. (1938) *U. S. Publ. Hlth. Rep.*, Wash. 53, 1855.
- Ferguson, J. H. (1951) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 67, 603.
- Ferris, A. & Andersson, E. (1962) *Amer. Rev. Resp. Dis.* 86, 165.
- Fine, A. J. & Abram, L. E. (1960) *J. Allergy* 31, 375.
- Fink, C. W., Miller, W. E. Jr., Dorward, B. & LoSpalluto, J. (1962) *J. clin. Invest.* 41, 1422.
- Fischel, E. E. (1950) *Bull. N. Y. Acad. Med.* 26, 255.
- Fischel, E. E. (1961) In: *Inflammation and Disaeses of connective Tissue*. A Hahneman Symposium. Ed. Mills, L. C. & Moyer, J. H. p. 478 (Saunders, Philadelphia-New York).
- Fischel, E. E., Kabat, E. A., Stoerk, H. C., Skolnick, M. & Bezer, A. E. (1954) *J. Allergy* 25, 195.
- Fischel, E. E., le May, M. & Kabat, E. A. (1949) *J. Immunol.* 61, 89.
- Fischel, E. E., Stoerk, H. C. & Bjorneboe, M. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 77, 111.
- Fishman, J. R., Hamburg, D. A., Handlon, J. A., Mason, J. W. & Sachar, E. (1962) *Arch. Gen. Psychiatry* 6, 271.
- Fletcher, C. M. (1962) Symposium over „Chronic Non-Specific Lung Disaeses” Moskou 10 December 1962.

- Fletcher, C. M., Elmes, P. C., Fairbairn, A. S. & Wood, C. H. (1959) *Brit. med. J.* 2, 257.
- Flink, E. B. & Halberg, F. (1952) *J. clin. Endocrin* 12, 922.
- Floyer, J. (1698) *A Treatise of the Astma*. cit. Feinberg, S. (1946) *Allergy in Practice*. (Chicago: Year Book Publishers).
- Forbes, A. P., Donaldson, E. C., Reifenshtein, E. C. Jr. & Albright, F. (1947) *J. clin. Endocrin.* 7, 264.
- Frame, E. G. & Jewett, H. J. (1944) *J. Urol.* 52, 330.
- Franksson, C., Gemzell, C. A. & v. Euler, U. S. (1954) *J. clin. Endocrin* 14, 608.
- Freedberg, J. M., Hamolsky, M. W. & Freedberg, A. S. (1957) *New. Engl. J. Med.* 256, 505, 551.
- Freeman, W., Pincus, G. & Glover, E. D. (1944) *Endocrinology* 35, 215.
- Freund, J. (1930) *J. Immunol.* 18, 315.
- Friedländer, S. & Friedländer, A. S. (1950) *J. Allergy* 21, 303.
- Froesch, E. R., Renold, A. E. & Thorn, G. W. (1959) *Schweiz. med. Wschr.* 89, 623.
- Fry, J. (1953) *Lancet* 1, 235.
- Fry, J., Dillane, J. B. & Fry, L. (1962) *Lancet* 2, 1326.
- Fukushima, D. K., Leeds, N. S., Bradlow, H. L., Kritchevsky, T. H., Stokem, M. B. & Gallagher, T. F. (1955) *J. biol. Chem.* 212, 449.
- Furman, R. H., Howard, R. P., Shetlar, M. R., Keaty, E. C. & Imagawa, R. (1958) *Circulation* 17, 1076.
- Furuhjelm, M. (1948) *Acta endocrin.* 1, 189.
- Gaarenstroom, J. H. (1946) *Hormonen in de Medische Praktijk* (Amsterdamsche Boek- en Courantmy Amsterdam).
- Gaddum, J. H. (1951) *Brit. med. J.* 2, 987.
- Gallagher, T. F., Bradlow, H. L., Fukushima, D. K., Beer, C. T., Kritchevsky, T. H., Stokem, M., Eidinoff, M. L. & Dobriner, K. (1954) *Recent Progr. Hormone Res.* 9, 411.
- Gallagher, T. F., Bradlow, H. L., Miller, D. G., Zumoff, B. & Hellman, L. (1962) *J. clin. Endocrin.* 22, 1049.
- Gaunt, R., Tuthill, C. H., Antonchak, M. & Leathem, J. H. (1953) *Endocrinology* 52, 407.
- Gautier, A., Borth, R. & Jeandet, Y. (1957) *Méd. Hyg.* 15, 349.
- Gay, L. M. (1946) *The Diagnosis and Treatment of Bronchial Astma*. (Williams & Wikins, Baltimore).
- Geelen, E. E. M. (1953) *Med. Diss. Groningen*.
- Gell, P. G. H. & Hinde, I. T. (1951) *Brit. J. exp. Path.* 32, 516.
- Gemzell, C. A. (1953) *J. clin. Endocrin.* 13, 898.
- Gemzell, C. A. (1962) *Fertil. Steril.* 13, 153.
- Gemzell, C. A., Birke, G., Hellström, J., Franksson, C. & Plantin, L. O. (1953) *Acta endocrin.* 12, 1-7.
- Gemzell, C. A., Diczfalusy, E. & Tillinger, K. G. (1960). In: *Ciba Found. Coll. on Endocrinol. Vol. 13: Human Pituitary Hormones* Ed. Wolstenholme, G. E. W., & O'Connor, C. M. (Churchill Ltd. London).
- Gemzell, C. A. & Notter, G. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 483.
- Germuth, F. G., Nedzel, G. A., Ottinger, B. & Oyama, J. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 76, 177.
- Germuth, F. G. Jr. & Ottinger, B. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 74, 815.
- Germuth, F. G. Jr., Ottinger, B. & Oyama, J. (1952) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 80, 188.
- Gersh, I. (1952) In: *Fr. Conf. Conn. Tissues* 2, 11. Josiah Macy Jr. Found N. Y.
- Gersh, I. & Catchpole, G. (1949) *Amer. J. Anat.* 85, 457.
- Geuns, H. van (1956) *Med. Diss. Zürich*.

- Glegg, R. E., Clermont, Y. & Leblond, C. P. (1952) *Stain Technol.* 27, 277.
- Glegg, R. E., Eidinger, D. & Leblond, C. P. (1953) *Science* 118, 614.
- Glenn, E. M., Stafford, R. O., Lyster, S. C. & Bowman, B. J. (1957) *Endocrinology* 61, 128.
- Gloor, G. (1954) *Virchow's Arch.* 325, 189.
- Glynn, A. A. & Michaels, L. (1960) *Thorax* 15, 142.
- Goch, J. J. van (1963) *Med. Diss.* Groningen.
- Godlowski, Z. Z. (1948) *Brit. J. exp. Path.* 29, 511.
- Godlowski, Z. Z. (1951) *Brit. med. J.* 7, 854.
- Godlowski, Z. Z. (1952) *J. Endocrin.* 8, 102.
- Goldzieher, J. W. & Besch, P. K. (1958) *Analyt. Chem.* 30, 962.
- Goth, A., Allman, R. M., Merritt, B. C. & Holman, J. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 78, 848.
- Gottesman, J. M. & Gottesman, J. (1928) *J. exp. Med.* 47, 503.
- McGovern, V. J. (1957) *J. Path. Bact.* 73, 99.
- Graham, H. T. (1943) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 54, 101.
- Graham, H. T., Lowry, O. H., Wheelwright, F., Lenz, M. A. & Parish, H. H. (1955) *Blood* 10, 467.
- Graham, H. T., Wheelwright, F., Parish, H. H., Marks, L. J. & Lowry, O. H. *Fed. Proc.* 11, 350.
- Grant, J. K. (1960) In: *The biosynthesis and secretion of adrenocortical steroids* Ed. Clark, F. & Grant, J. K. p. 24 (Cambridge, University Press).
- Grassmann, W. (1957) In: *Connective Tissue* (CIOMS Oxford).
- Greep, R. O. & Chester Jones, I. (1950) *Recent Progr. Hormone Res.* 5, 197.
- Griboff, S., Wiener, R., Eisenberg, J., Iannaconne, A. & Soffer, L. J. (1955) *Metabolism* 4, 289.
- Griffith, K., Grant, J. K. & Symington, T. (1963) *J. clin. Endocrin.* 23, 776.
- Gross, J. (1950) *Schweiz. med. Wschr.* 80, 697.
- Gross, J. & Schmitt, F. O. (1948) *J. exp. Med.* 88, 555.
- Gross, R. & Schmidt, G. H. H. (1954) *Klin. Wschr.* 32, 245.
- Grossfeld, J. C. M. (1957) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 96, 144.
- Grossfeld, J. C. M. (1959) *Endocrinology* 65, 777.
- Grossfeld, J. C. M., Voorhorst, R., de Vries, J. & Kuiper, J. P. (1963) *Acta allerg.* 11, 44.
- Gulik, P. Y. v. & Hulsman, H. J. (1948) *Ned. T. Verlosk.* 48, 395.
- Gutman, M. J. (1932) *Münch. med. Wschr.* 79, 864.
- Haeger, K., Jacobson, D. & Kahlson, G. (1952) *Acta physiol. scand.* 25, 243.
- Haeger, K., Kahlson, G. & Westling, H. (1953) *Acta physiol. scand.* 30, suppl. 111, 177.
- Halber, W., Hirzfeld, H. & Mayzner, M. (1927) *Z. Immunforsch.* 53, 391.
- Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Briot, M. (1952) *Brit. J. Pharmacol.* 7, 287.
- Halpern, B. N. & Benos, S. A. (1951<sup>a</sup>) *C. R. Soc. Biol.* 145, 31.
- Halpern, B. N. & Benos, S. A. (1951<sup>b</sup>) *C. R. Soc. Biol.* 145, 531.
- Hamburger, C. (1948) *Acta endocrin.* 1, 19.
- Hamilton, J. B. (1957) *Endocrinology* 61, 392.
- Hamilton, J. B., Bunch, L. D. & Mestler, G. E. (1959) *J. clin. Endocrin* 19, 535.
- Hamilton, J. B., Bunch, L. D. & Mestler, G. E. (1962) *J. clin. Endocrin* 22, 1103.
- Hammerstein, J., Rice, B. F. & Savard, K. (1964) *J. clin. Endocrin.* 24, 597.
- Hammond, C. W. & Novak, M. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 74, 155.
- Handlon, J. H., Wadeson, R. W., Fishman, J. R., Sachar, E. J., Hamburg, D. A. & Mason, J. W. (1962) *Psychsom. Med.* 24, 535.
- Hansel, F. K. (1929) *J. Allergy* 1, 43.
- Hansel, F. K. (1953) *Clinical Allergy* (Mosby, St. Louis).
- Harris, S. & Harris, F. M. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 74, 186.

- Harvier, P., Coste, F., Turiaf, J., Delbarre, F., Basset, G. & Cariamian, D. (1950) *Bull. Soc. Méd. Paris* 7438, 46.
- Have, H. ten (1958) *Med. Diss. Groningen*.
- Hawkins, D. F. & Rosa, L. M. (1956) In: *Ciba Found. Symp. on Histamine*. Ed. Wolstenhome, G. W. & O'Conner, C. M. p. 180 (Churchill, London).
- Hayashi, H., Funaki, F. & Ono, T. (1955) *Mie Med. J.* 6 Suppl. 2 p. 111.
- Hayashi, H., Tokuda, A. & Udaka, K. (1960) *J. exp. Med.* 112, 237.
- Hayashida, T. & Li, C. H. (1957) *J. exp. Med.* 105, 93.
- Heard, R. D. H., Sobel, H. & Venning, E. H. (1946) *J. biol. Chem.* 165, 699.
- Hechter, O. (1957) *Endocrinology* 60, 705.
- Hechter, O. & Pincus, G. (1954) *Phys. Rev.* 34, 459.
- Heemstra, H. (1957) *Ned. T. Geneeskunde* 101, 736.
- Heidenhain, K. (1888) *Arch. Ges. Physiol. suppl.* 43.
- Heinemann, M., Johnson, C. E. & Man, E. B. (1948) *J. clin. Invest.* 27, 91.
- Hegnauer, H. (1952) *Arch. Gynäk.* 187, 659.
- Helander, E., Lindell, S. E., Nilsson, K. & Westling, H. (1962) *Acta allerg.* 17, 86.
- Hellman, L., Bradlow, H. L., Adesman, J., Fukushima, D. K., Kulp, J. L. & Gallagher, T. F. (1954) *J. clin. Invest.* 33, 1106.
- Helmreich, M. L., Jenkins, D. & Swan, H. (1957) *Surgery* 41, 895.
- Henderson, I. D. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 905.
- Herbert, P. H. & Vries, J. A. de (1949) *Endocrinology* 44, 259.
- Herrman, W. L., Hayes, M. A., Goldenberg, I. S. & Schindle, I. K. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19, 849.
- Hers, J. F. Ph. (1960) In: *Bronchitis, An International Symposium*. Ed. Orie, N. G. M. & Sluiter, H. J. p. 150. (v. Gorcum, Assen).
- Herschfus, J., Levinson, L. & Segal, M. S. (1950) *Bull. New Engl. med. Center* 12, 139.
- Hetzel, B. S., Schotstactt, W. W., Grace, W. J. & Wolff, H. G. (1955) *J. clin. Endocrin.* 15, 1057.
- Hicks, R. & West, G. B. (1958) *Nature* 181, 1342.
- Higginbotham, R. D., Dougherty, T. F. & Jee, W. S. S. (1956) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 92, 256.
- Hills, A. G., Forsham, P. H. & Finch, C. A. (1948) *Blood* 3, 755.
- Hioco, D. & Samter, M. (1950) *J. clin. Endocrin.* 10, 1570.
- Hitzig, W. (1957) *Helv. paediat. Acta* 12, 596.
- Hlaváček, V. & Lojda, Z. (1960) In: *Der Schnupfen* Ed. Eigler-Findeisen p. 64 (Barth, Leipzig).
- Hoagland, H., Pincus, G., Elmadjian, L., Romanoff, L., Hope, J., Balian, J., Berkeley, A. & Carlo, J. (1953) *Arch. Neurol. Psychiat.* 69, 470.
- Hodes, H. L., Ziegler, J. F. & Zepp, H. D. (1944) *J. Pediat.* 24, 641.
- Hoene, R., Coutu, L., Horava, A., Procopio, J., Robert, A. & Salgado, J. (1952) *J. Allergy* 23, 343.
- Hoffman, W. S. & Jacobs, H. R. D. (1934) *J. Lab. clin. Med.* 19, 633.
- Holden, M. & Adams, L. B. (1957) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 95, 364.
- Holman, J. & Goth, A. (1952) *Fed. Proc.* 11, 358.
- Holzman, H. & Kortling, G. W. (1960) *Arch. klin. exp. Derm.* 210, 523.
- Homma, S. (1921) *Virchows Arch. path. Anat.* 233, 11.
- Hotchkiss, R. D. A. (1948) *Arch. Biochem.* 16, 131.
- Houtsmuller, A. J. (1959) *Med. Diss. Utrecht*.
- Howes, E. L., Plotz, C. M., Blunt, J. W. & Ragan, Ch. (1950) *Surgery* 28, 177.
- Huber & Koessler, K. (1922) *Arch. int. Méd. exp.* 30, 689.
- Hughes, R. F. (1959) *Canad. med. Ass. J.* 80, 651.
- Huis in 't Veld, L. G. (1954) *Gynéc. Obstét.* 53, 42.
- Huis in 't Veld, L. G. (1960) *M Schr. v. Kindergeneesk.* 28, 398.

- Huis in 't Veld, L. G. & Louwerens, B. (1958) Uitscheiding van hormonen (respectievelijk omzettingsproducten van hormonen) in urine (Uitgave Rijks Instituut voor de Volksgezondheid).
- Huis in 't Veld, L. G., Louwerens, B. & Spek, P. A. F. v.d. (1961) *Acta endocrin.* 37, 208.
- Huis in 't Veld, L. G. & Spek, P. A. F. v.d. (1958) *Acta endocrin.* 29, 238.
- Humphrey, J. H. (1951) *Brit. J. exp. Path.* 32, 274.
- Huseby, R. A., Reed, F. C. & Smith, T. E. (1959) *J. appl. Physiol.* 14, 31.
- Hussareck, M. & Neuhold, R. (1958) *Wien. klin. Wschr.* 70, 678.
- Hussareck, M. & Neuhold, R. (1960) *Arch. Ohr. -Nas. -Kehlk. -Heilk.* 176, 433.
- Ikkos, D. & Luft, R. (1960) In: *Ciba Found. Coll. en Endocrin. Vol. 13: Human Pituitary Hormones*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, M. (Churchill, London) p. 106.
- Ingle, D. J. (1951) *Ann. intern. Med.* 35, 652.
- Israels, A. A. (1952) *Med. Diss. Groningen*.
- Jackson, S., (1961) In: *Inflammation and Diseases of Connective Tissue*. A. Hahneman Symposium. Ed. Mills, L. C. & Moyer, J. N. (W. B. Saunders, Philadelphia-London) p. 6.
- Jaffé, H. L. & Marine, D. (1934) *J. Infect. Dis.* 35, 334.
- Jailer, J. W. (1952) *Med. Clin. N. Amer.* 36, 757.
- Jailer, J. W., Longson, D., Wallace, E. Z., Gordon, W. E. L. & Christy, M. P. *Amer. J. Obstet. Gynec.*
- James, V. H. T., Landon, J. & Wynn, V. (1962) *J. Endocrin.* 25, 211.
- Jancsó, M. (1947) *Nature* 160, 227.
- Järvinen, K. A. J. (1950) *Ann. Med. intern. Fenn.* 39, 241.
- Järvinen, K. A. J. (1951) *Acta med. scand.* 61, 423.
- Jenkins, D. (1955) *Amer. J. Med.* 78, 3.
- Jensen, F. (1955) *Acta allerg.* 9, 188.
- Jiminez-Diaz, C., Arjona, E. & Perianes Carro, J. (1955) *Int. Arch. Allergy* 6, 243.
- Jones, K. M. Lloyd Jones, R., Riondel, A., (1959) *Acta endocrin.* 30, 32.
- Jonge, G. de, Veenland, B., Geuns, H. v., Leemhuis, A., Israels, A. A. & Orie, N. G. M. (1953) *Ned. T. Geneesk.* 97, 2893.
- Jordan, F. L. J. (1951) *Ned. T. Geneesk.* 95, 1759.
- Jørgensen, M. (1957) *Acta endocrin.* 26, 424.
- Jorpes, J. E., Holmgren, H. & Wilander, O. (1937) *Z. mikr. -anat. Forsch.* 42, 279.
- Jorpes, J. E., Odeblad, E. & Boström, H. (1953) *Acta haemat.* 9, 273.
- Joslin, E. P. (1935) *The Treatment of Diabetes Mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Kahlson, G. (1956) In: *Ciba Found. Symp. on Histamine*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, C. M. (Churchill, London) p. 248.
- Kahlson, G. (1960) *Lancet* 1, 67.
- Kailin, E. W., Davidson, A. G. & Walzer, M. (1947<sup>a</sup>) *J. Allergy* 18, 369.
- Kailin, E. W., Davidson, A. G. & Walzer, M. (1947<sup>b</sup>) *J. Allergy*, 18, 373.
- Kailin, E. W., Rossbach, E. A. & Walzer, M. (1950) *J. Allergy* 21, 225.
- Kallos, P. (1952) *Progr. Allergy* III, 1.
- Kallos, P. & Pagel, W. (1937) *Acta med. scand.* 91, 292.
- Kapeller-Adler, R. (1956) In: *Ciba Found. Symp. on Histamine*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, C. M. (Churchill, London) p. 272.
- Kappas, K. & Gallagher, T. F. (1955) *J. clin. Invest.* 34, 1566.
- Kärki, N. (1956) *Acta phys. scand.* 39, suppl. 132.
- Karady, S., Rose, B. & Browne, J. S. (1940) *Amer. J. Physiol.* 130, 539.
- Kasanen, A., Pekkarinen, A. & Thomasson, B. (1959) *Acta endocrin.* 30, 353.

- Kass, E. H. & Appleby, J. I. (1960) *Amer. J. med. Sci.* 240, 213.
- Kass, E. H., Kendrick, M. I. & Finland, M. (1955) *J. exp. Med.* 102, 767.
- Kassenaar, A. A. H. (1955) *Ned. T. Geneesk.* 1789.
- Katz, G. & Cohen, S. (1941) *J. amer. med. Ass.* 117, 1782.
- Kaufman, N., Mason, E. J. & Kinney, T. D. (1953) *Amer. J. Path.* 29, 761.
- Keller, M. & Hauser, A. (1957) *Gynaecologia* 143, 381.
- Kelley, V. C., Kirschvink, G. & Ely, R. S. (1952) *Amer. J. Physiol.* 171, 738.
- Kelsall, M. A. & Crabb, E. D. (1956) *Anat. Rec.* 124, 415.
- Kendall, J. W. Jr., Liddle, G. W., Federspiel, C. F. & Cornfeld, J. (1963) *J. clin. Invest.* 42, 396.
- Kenigsberg, S., Pearson, S. & McGavack, T. H. (1949) *J. clin. Endocrin* 9, 426.
- Kepinow, L. (1922) *C. R. Soc. Biol.* 87, 327.
- Kind, L. S. (1953) *J. Allergy* 24, 52.
- Kinnunen, O. (1951) *Acta endocrin.* 8, 385.
- Kinsell, L. W., Michaels, G. D., Friskey, R. W., Brown, F. R. Jr. & Keasling, J. E. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 912.
- Klein, J. C. (1960) *Diss. Med. Groningen*.
- Klein, R., Fortunato, J. & Papadatos, C. (1954) *J. clin. Invest.* 33, 35.
- Klein, R., Papadatos, C., Fortunato, J. & Byers, C. (1955) *J. clin. Endocrin.* 15, 215.
- Kline, B. S., Cohen, M. B. & Rudolph, J. A. (1932) *J. Allergy* 3, 531.
- Klyne, W. (1957) *The Chemistry of the Steroids* (London, Methuen & Co Ltd).
- Knol, K. (1965) *Med. Diss. Groningen*.
- Knorr, D. (1963) *Acta endocrin. Suppl.* 84.
- Kochakian, C. D. (1946) *Vitamins and Hormones* 4, 255.
- Koets, P. (1949) *J. clin. Endocrin.* 9, 795.
- König, F. (1935) *Med. Klin.* 31, 545.
- Korenchevsky, V. & Hall, K. (1939) *Brit. med. J.* 1, 4.
- Korenchevsky, V., Hall, K. & Ross, M. A. (1939) *Biochem. J.* 33, 213.
- Koster, L., Beumer, H. M., Zoeren, M. v. & Mink, J. K. (1963) *Folia med. Neerl.* 6, 197.
- Kountz, W. B. & Alexander, H. L. (1928) *Arch Path.* 5, 1003.
- Kourilsky, R. & Hinglais, J. C. (1960) *J. franc. Méd. Chir. thor.* 14, 275.
- Kovács, A. (1950) *Experientia* 6, 349.
- Kramer, H. & Little, K. (1953) In: *Nature and Structure of Collagen* p. 33 (Butterworth, London).
- Kreukniet, J. (1959) *Med. Diss.*
- Kuipers, F. (1957) *Ned. T. Geneesk.* 101, 763.
- Kullander, S. (1952) *Acta endocrin.* 10, 135.
- Labhart, A. (1960) *Schweiz. med. Wschr.* 90, 160.
- Lagunoff, D., Calhoun, R. & Benditt, E. P. (1960) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 104, 575.
- Laidlaw, J. C., Cohen, M. & Gornall, A. G. (1958) *J. clin. Endocrin.* 18, 222.
- Laidlaw, J. C., Dingman, J. F., Arons, W. L., Finkenstaedt, J. T. & Thorn, G. W. (1955) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 67, 315.
- Lampe-Hintzen, D. A. V. M. & Huis in 't Veld, L. G. (1955) *Ned. T. Geneesk.* 99, 854.
- Landau, R. L., Knowlton, K., Andersson, D., Brandt, M. B. & Kenyon, A. T. (1948) *J. clin. Endocrin.* 8, 133.
- Langenbach, H. & Schreier, K. (1955) *Z. Kinderheilk.* 77, 227.
- Larson, D. L. & Tomlinson, L. J. (1951) *J. clin. Invest.* 30, 1451.
- McLaughlin, J. Jr., Kaniecki, T. J. & Gray I. (1958) *Analyt. Chem.* 30, 1517.
- Layton, L. L. (1951) *Arch. Biochem.* 32, 224.
- Lecomte, J. & Baeckeland, E. (1963) *Voordracht voor de Nederlandse Vereniging voor Allergie*.

- Lefcoe, S. (1956) *J. Allergy* 27, 352.
- Leger, J., Leith, W. & Rose, B. (1948) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 69, 465.
- Lehmann, G. & Michaelis, H. (1943) *Arbeits physiol.* 12, 305.
- Leith, W., Graham, M. J. & Burrage, W. S. (1951) *J. Allergy* 22, 99.
- Lemon, H. M., Kravetz, P., Michelson, A. L., Lowell, F. G. & Wotiz, H. H. (1958) *J. Allergy* 29, 384.
- Leopold, S. S. & Stewart, S. G. (1931) *J. Allergy* 2, 425.
- Levin, L. (1948) *J. clin. Endocrin.* 8, 487.
- Levin, M. E. & Daughaday, W. H. (1955) *J. clin. Endocrin.* 15, 1499.
- Levitin, H., Kendrick, D. M., Samuels, L. T. & Tyler, F. H. (1956) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 97, 503.
- Lillie, R. D. (1952) *Lab. Invest.* 1, 30.
- Lim, N. Y., Fesler, K. W. & Dingman, J. F. (1964) *J. clin. Endocrin.* 24, 68.
- Lindell, S. E., Nilsson, K., Schayer, R. W. & Westling, H. (1958) *J. Physiol.* 143, 62.
- Lindell, S. E., Rorsman, H. & Westling, H. (1961) *Acta allerg.* 16, 216.
- Little, B., Vance, V. K. & Rossi, E. (1958) *J. clin. Endocrin.* 18, 49.
- Livingstone, J. L. & Paget Davies, J. (1961) *Lancet* 1, 1310.
- Lize, R. L. G. F. (1961) Thèse Paris.
- Löfgren, S. (1950) *Acta med. scand.* 136, 241.
- Logan, W. P. D. & Cushion, A. A. (1958) *Studies on Medical and Population Subjects No. 14* (London) H.M.S.O.).
- Lombardo, M. E. & Hudson, P. B. (1959) *Endocrinology* 65, 417.
- Lombardo, M. E., McMorris, C. & Hudson, P. B. (1959) *Endocrinology* 65, 426.
- Long, D. H. & Miles, A. A. (1950) *Lancet* 258, 492.
- Long, J. B. & Favour, C. B. (1950) *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 87, 186.
- Loomis, T. A. (1961) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 106, 490.
- Loraine, J. A. & Bell, E. T. (1963) *Lancet* 1, 1340.
- LoSpalluto, J., Miller, W. Jr., Dorward, B. & Fink, C. W. (1962) *J. clin. Invest.* 47, 1415.
- Ludwig, A. W. & Boas, N. F. (1950) *Endocrinology* 46, 291.
- Lurie, M. B. (1950) *Ann. Acad. Sci. Fenn.* 52, 1074.
- Mach, R. S. (1956) *Ciba Symposium* 4, 116.
- Mach, R. S., Fabre, J., Duckert, A., Borth, R. & Ducommun, P. (1954) *Schweiz. Med. Wschr.* 84, 407.
- Maengwyn-Davies, G. E. & Weiner, R. (1955) *J. clin. Endocrin.* 15, 1150.
- Malkiel, S. (1951) *J. Immunol.* 64, 379.
- Malkiel, S. & Hargis, B. J. (1952) *J. Immunol.* 69, 217.
- Mancini, R. E., Stringa, S. G. & Canepa, L. (1960) *J. invest. Derm.* 34, 393.
- Mannherz, K. H., Juchem, K. H. & Paul, B. (1955) *Arch. Gynäk.* 185, 441.
- McManus, J. F. A. (1948) *Stain Technol.* 23, 99.
- Marcus, S., Carlquist, J. H., Donaldson, D. M. & Christenson (1952) *Fed. Proc.* 2, 358.
- Marks, L. J., Benjamin, G., Duncan, F. J. & O'Sullivan, J. V. I. (1961) *J. clin. Endocrin.* 27, 826.
- Marks, L. J., Chute, R., O'Sullivan, J. V. I. & Giovanniello, T. J. (1961) *Metabolism* 10, 610.
- Marshall, P. B. (1943) *J. Physiol.* 102, 180.
- Martin, J. D. & Mills, I. H. (1958) *Clin. Sci.* 17, 137.
- Mason, J. W. (1959) *Recent Progr. Hormone Res.* 15, 345-89.
- Mason, J. W., Brady, J. V. & Sidman, M. (1957) *Endocrinology* 60, 741.
- Mastboom, J. L. & Fraiture, W. H. de (1953) *Ned. T. Verl. Gyn.* 53, 83.
- McMaster, Ph. D. & Franzl. R. E. (1961) *Metabolism* 10, 990.
- Maternowski, C. J. & Mathews, K. P. (1962) *J. Allergy* 33, 130.



- Matheson, A., Rosenblum, A., Glazer, R. & Dacanay, E. (1957) *J. Pediat.* 51, 502.
- Melby, J. & Spink, W. (1958) *J. clin. Invest.* 37, 1791.
- Menkin, V. (1940) *Amer. J. Physiol.* 129, 691-97.
- Menkin, V. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 77, 592.
- Menkin, V. (1952) *Fed. Proc.* 11, 106.
- Messerklinger, W. (1960) *Z. Laryng. Rhinol.* 39, 447.
- Meyer, K. (1949) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52, 961.
- Meyer, K. (1954) In: *Connective Tissue in Health and Disease*. Ed. Asboe-Hansen, G. (Munksgaard, Copenhagen).
- Meyer, K. H. & Fellig, J. (1950) *Experientia* 6, 186.
- Michels, N. A. (1938) In: *Mast cells and basophils* *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103, 1963.
- Michgelsen, H. W. B. (1959) In: *Inhalatietests en inhalatie therapie* (Stenfert Kroese, Leiden) p. 62.
- Migeon, C. J., Keller, A. R., Lawrence, B. & Shepard, T. H. (1957) *J. clin. Endocrin.* 17, 1051.
- Migeon, C. J., Lawrence, B., Bertrand, J. & Holman, G. H. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19, 1411.
- Migeon, C. J., Sandberg, A. A., Paul, A. C. & Samuels, L. T. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 1291.
- Migeon, C. J., Sandberg, A. A., Bliss, E. L. & Keller, A. R. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 253.
- Mikhail, G., Zander, J. & Allen, W. M. (1963) *J. clin. Endocrin.* 23, 1267.
- Mikulaj, L. & Nemeth, S. (1958) *J. clin. Endocrin.* 11, 384.
- Mills, I. H. (1964) *Clinical Aspects of Adrenal Function* (Blackwell, Oxford).
- Mills, I. H., Brooks, R. V. & Prunty, F. T. G. (1962) In: *The Human Adrenal Cortex*. Ed. Currie, A. R., Symington, T. & Grant, J. K. (Livingstone Ltd. Edinburgh & London).
- Mills, I. H., Schedl, H. P., Chen, P. S. Jr. & Bartter, F. C. (1960) *J. clin. Endocrin.* 20, 515.
- Mirick, G. S. (1951) *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 88, 332.
- Mitchell, R. G. & Code, C. F. (1954) *J. clin. Endocrin.* 14, 707.
- Mitchell, R. G., Logan, G. B., Peters, H. A. & Henderson, L. L. (1954) *J. Allergy* 25, 504.
- Moncloa, F., Gémes, R. & Pretell, E. (1963) *Steroids* 1, 437.
- Mongar, J. L. & Schild, H. O. (1955) *Nature, Lond.* 176, 163.
- Mongar, J. L. & Schild, H. O. (1962) *Physiol. Rev.* 42, 226.
- Moor, P. de, Backer, W. de, Hendrikx, A., Hinnekens, M. & Bock, A. de (1960) *J. clin. Invest.* 39, 816.
- Moor, P. de, Steeno, O., Raskin, M. & Hendrikx, A. (1960) *Acta endocrin.* 33, 297.
- Moor, P. de, Steeno, O., Meulepas, E., Hendrikx, A., Delaere, K. & Ostyn, M. (1963) *J. clin. Endocrin.* 23, 677.
- Moore, F. D. (1957) *Recent Progr. Hormone Res.* 13, 511.
- Mota, I. (1961) *Nature*, 191, 572.
- Mota, I. (1963) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103, 264.
- Mota, I., Beraldo, W. T., Ferri, A. G. & Junqueira, L. C. U. (1954) *Nature* 174, 698.
- Mota, I., Beraldo, W. T., Ferri, A. G. & Junqueira, L. C. U. (1956) In: *Ciba Found. Symp. on Histamine*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, C. M. p. 47 (Churchill, London).
- Muehrcke, R. C., Lewis, J. L. & Kark, R. M. (1952) *Science* 115, 377.
- Muehrcke, R. C., Staple, T. W. & Kark, R. M. (1952) *J. Lab. clin. Med.* 40, 169.
- Mulder, J. (1952) In: *Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied*. 2e Serie, VII p. 1 (Elsevier, Amsterdam).
- Muller, A. F., Riondel, A. M. & Manning, E. L. (1956) *Helv. med. Acta* 23, 572.

- Muller, A. F., Vallotton, M. & Manning, E. L. (1960) *Helv. med. Acta* 27, 678.
- Murphy, J. B. & Sturm, E. (1947) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 66, 303.
- Murphy, D. & West, H. F. (1964) *Lancet*, 1, 912.
- Noah, J. W. & Brand, A. (1954) *J. Allergy* 25, 210.
- Noah, J. W. & Brand, A. (1959) In: *Mechanisms of Hypersensitivity* p. 235. Ed. Shaffer, J. H., LoGrippe, G. A. & Chase, M. W. (Little, Brown & Co Boston, Toronto).
- Noah, J. W. & Brand, A. (1953) *J. Allergy* 34, 203.
- Nelson, J. M., Fox, L. L. & Freeman, W. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 75, 181.
- Nelson, D. H. & Samuels, L. T. (1952) *J. clin. Endocrin.* 12, 519.
- Nelson, T. (1934) *J. Allergy* 5, 124.
- Nelson, T. S. & Duckworth, G. (1934) *Lancet* 2, 650.
- Norymberski, J. K. (1952) *Nature* 170, 1074.
- Norymberski, J. K., Stubbs, R. D. & West, H. F. (1953) *Lancet*, 1, 1276.
- Norymberski, J. K. & Stubbs, R. D. (1956) *Biochem. J.* 64, 168.
- Nugent, C. A., Eik-Nes, K. & Tyler, F. H. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19, 526.
- Nugent, C. A., Eik-Nes, K., Samuels, L. T. & Tyler, F. H. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19b, 334.
- Nuyens, A. J. J. G. (1951) *Med. Diss. Utrecht*.
- Oberman, J. W., Gregory, K. O., Burke, F. G., Ross, S. & Rice, E. C. (1956) *New Engl. J. Med.* 255, 743.
- Oertel, G. W., Weiss, S. P. & Eik-Nes, K. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19, 213.
- Opsahl, J. C., White, A. & Duran-Reynals, F. (1949) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52 II, 1061.
- Orie, N. G. M. (1960) In: *Nederlands Leerboek der Interne Geneeskunde* (Scheltema & Holkema, Amsterdam) p. 361.
- Orie, N. G. M., Israels, A. A. & Veenland, B. M. (1951) *Ned. T. Geneesk.* 95, 3404.
- Orie, N. G. M., Sluiter, H. J., Vries, K. de, Tammeling, G. J. & Witkop, J. (1961) In: *Bronchitis, An International Symposium*. Ed. Orie, N. G. M. & Sluiter, H. J. (v. Gorcum, Assen) p. 43.
- Orie, N. G. M., Sluiter, H. J., Vries, K. de, & Tammeling, J. (1961) *Ned. T. Geneesk.* 105, 2136.
- Osborn, J. J., Dancis, J. & Julia, J. F. (1952) *Pediatrics* 9, 736.
- Padawer, J. (Edit.) (1963) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103, 1-492.
- Padawer, J. & Gordon, A. S. (1952) *Endocrinology* 51, 52.
- Padawer, J. & Gordon, A. S. (1952) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 80, 581.
- Pagel, W. (1939) In: *Fortschritte der Allergielehre*. Ed. Kallos, P. (Kerger, Basel, New York) p. 73.
- Panzenhagen, H. & Speirs, R. (1953) *Blood*, 1, 536.
- Parekh, A. C. & Glick, D. (1962) *J. biol. Chem.* 237, 280.
- Parfentjer, I. A. & Goodline, M. A. (1948) *J. Pharm. exp. Ther.* 92, 411.
- Parratt, J. R. & West, G. B. (1960) *Arch. allerg.* 16, 288.
- Parrot, J. L. (1942) *C. R. Soc. Biol.* 136, 361.
- Parrot, J. L. & Laborde, C. (1953) *Presse méd.* 61, 1267.
- Pathak, C. L. & Kahali, B. S. (1957) *J. clin. Endocrin.* 17, 862.
- Paton, W. D. M. In: *Ciba Found. Symp. on Histamine*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, C. M. (J. & A. Churchill, London). p. 59.
- Patterson, A. (1942) *Brit. med. J.* 10, 35.
- Patton, B. M. (1947): *Human Embryology*. (The Blakiston Comp. Philadelphia-Toronto).
- Paul, W. D., Hodges, R. E., Knouse, R. W. & Wright, C. S. (1952) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 79, 68.
- Peipers, A. (1933) *Mschr. UnFallheilk.* 40, 346.

- Pékarek, J. & Vrána, M. (1962) *Acta allerg.* 17, 387.
- Pekkarinen, A., Kasanen, A., Kallio, V. & Tala, E. (1959) *Acta endocrin.* 30, 343.
- Pekkarinen, A., Rauramo, L. & Thomasson, B. (1962) *Acta endocrin. Suppl.* 75, 42.
- Pelser, H. E. & Groen, G. (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 560.
- Pepper, H. & Lindsay, S. (1959) *Obstet. Gynec.* 14, 657.
- Perkoff, G. T., Eik-Nes, K., Nugent, C. A., Fed, H. C., Nimer, R. A., Rush, L., Samuels, L. T. & Tyler, F. H. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19, 432.
- Perla, D. & Marmorston-Gottesman, J. M. (1928) *J. exp. Med.* 47, 723.
- Perla, D. & Gottesman, J. M. (1930) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 28, 650.
- Persky, H. (1962) *Arch. gen. Psychiat.* 7, 93.
- Peterson, R. E. (1957) *J. biol. Chem.* 225, 25.
- Peterson, R. E. (1959) *Recent Progr. Hormone Res.* 15, 231.
- Peterson, R. E., Karrer, A. & Guerra, S. L. (1957) *Analyt. Chem.* 29, 144.
- Peterson, R. E., Nokes, G., Chen, P. S. Jr. & Black, R. L. (1960) *J. clin. Endocrin.* 20, 494.
- Peterson, R. E. & Pierce, C. E. (1960) *J. clin. Invest.* 39, 741.
- Peterson, R. E. & Schmid, R. (1957) *J. clin. Endocrin.* 17, 1482.
- Peterson, R. E., Wijngaarden, J. B., Bunin, J. J. & Brodie, B. B. (1955) *J. clin. Invest.* 34, 1779.
- Pincus, G. (1955) *Aspects du métabolisme des stéroïdes hormonaux. Actualité biochimiques* No. 19 (Masson, Paris).
- Pincus, G., Dorfman, R. J., Romanoff, L. P., Rubin, B. L., Bloch, E., Carlo, J. & Freeman, H. (1955) *Recent Progr. Hormone Res.* 11, 307.
- Pincus, G. & Hoagland, H. (1950) *Amer. J. Psychiat.* 106, 641.
- Pirani, C. L., Spepto, R. C. & Sutherland, K. (1951) *J. exp. Med.* 93, 217.
- Pittman, M. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 77, 70.
- Ploman, L. (1953) *Acta endocrin. Suppl.* 14 p. 3.
- Pochin, E. E. (1952) *Clin. Sci.* 11, 441.
- Pollicard, A. & Tuchmann-Duplessis, H. (1952) *C. R. Soc. Biol.* 146, 1535.
- Porter, C. C. & Silber, R. H. (1950) *J. biol. Chem.* 185, 201.
- Potuzhek, O., Thumb, N., Braitenberg, H. & Braunsteiner, H. (1959) *Wien. Klin. Wschr.* 71, 595.
- Prouth, M. & Snaith, A. H. (1958) *Arch. Dis. Childh.* 33, 301.
- Prunty, F. T. G. (1953) *J. Endocrin.* 9, 244.
- Prunty, F. T. G. (1956) *Brit. med. J.* 2, 615.
- Prunty, F. T. G., McSwiney, R. R., Mills, J. H. & Smith, M. A. (1954) *Lancet* 2, 620.
- Pylkkö, O. O. (1955) *Acta endocrin.* 20, 131.
- Quarles van Ufford, W. J. (1952a) *Acta allerg.* 5, 113.
- Quarles van Ufford, W. J. (1952b) *Int. Arch. Allergy* 3, 234.
- Querido, A. (1951) *Voordracht Ned. Vereen. v. Allergie. Amsterdam.*
- Rackemann, F. M. (1918) *Arch. int. Med.* 22, 517.
- Ragan, C., Grokoest, A. W. & Boots, R. H. (1949) *Amer. J. Med.* 7, 741.
- Ragan, C., Howes, E. L., Plotz, C. M., Meyer, K. & Blunt, J. W. (1949) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 72, 718.
- Ragan, C., Howes, E. L., Plotz, C. M., Meyer, K., Blunt, J. W. & Lattes, R. (1950) *Bull. N. Y. Acad. Med.* 26, 251.
- Di Raimondo, V. C., Sagan, L., Perkoff, P. & Forsham, P. H. (1958) *Clin. Res. Proc.* 6, 93.
- Rappaport, B. Z. (1940) *J. Allergy* 11, 14.
- Rappaport, B. Z., Samter, M., Catchpole, H. R. & Schiller, F. (1953) *J. Allergy* 24, 35.
- Räsänen, T. (1961) *Acta endocrin.* 37, 155.

- Read, C. H., Venning, E. H. & Ripstein, M. P. (1950) *J. clin. Endocrin.* **10**, 845.
- Recant, L., Hume, D. M., Forsham, P. H. & Thorn, G. W. (1950) *J. clin. Endocrin* **10**, 187.
- Reddy, W. J., Jenkins, D. & Thorn, G. W. (1952) *Metabolism* **1**, 511.
- Reece, M. W., Edwards, K. M. & Jepson, R. P. (1957) *Surgery* **42**, 669.
- Rees, H. A. & Williams, D. A. (1962) *Brit. med. J.* **1**, 1575.
- Reid, L. (1960) In: *Bronchitis, An International Symposium*. Ed. Orie, N. G. M. & Sluiter, H. J. (v. Gorcum, Assen) p. 137.
- Rennels, E. G., Hess, M. & Finerty, J. C. (1953) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* **82**, 304.
- Renold, A. E., Jenkins, D., Forsham, P. H. & Thorn, G. W. (1952) *J. clin. Endocrin.* **12**, 763.
- Rich, A. R. (1951) *The Pathogenesis of Tuberculosis* 2e ed. (Thomas, Springfield).
- Richardson, E. M., Touchstone, J. C. & Dohan, F. C. (1955) *J. clin. Invest.* **34**, 285.
- Riley, J. F. (1953) *J. Path. Bact.* **65**, 461.
- Riley, J. F. (1953) *J. Path. Bact.* **65**, 471.
- Riley, J. F. (1959) (Livingstone, Edinburgh) *The mast cells*.
- Riley, J. F. (1962) *Lancet* **2**, 40.
- Riley, J. F. & West, G. B. (1953) *J. Physiol.* **120**, 528.
- Riley, J. F. & West, G. B. (1955) *J. Path. Bact.* **69**, 269.
- Robb-Smith, A. H. T. (1953) *Nature and Structure of Collagenase*.
- Robbins, L. R. (1959) *J. clin. Endocrin.* **19**, 1292.
- Robertson, M. E., Stiefel, M. & Laidlow, J. C. (1959) *J. clin. Endocrin.* **19**, 1381.
- Robinson, R. W., Higano, N., Cohen, W. D., Sniffen, R. C. & Sherer, J. W. Jr. (1956) *Circulation* **14**, 365.
- Robson, O. A. & Kilborn, J. R. (1965) *Thorax* **20**, 93.
- Rocha e Silva, M. (1955) *Histamine, its role in anaphylaxis and allergy* (Charles C Thomas, Springfield I 11).
- Romani, J. D. (1952) *C. R. Soc. Biol. Paris* **146**, 1680.
- Romanoff, E. B., Husdon, P. & Pincus, G. (1953) *J. clin. Endocrin.* **13**, 1546.
- Romanoff, L. P., Morris, C. W., Welch, P., Rodriguez, R. M. & Pincus, G. (1961) *J. clin. Endocrin.* **21**, 1413.
- Romanoff, L. P., Parent, C., Rodriguez, R. M. & Pincus, G. (1959) *J. clin. Endocrin.* **19**, 819.
- Romanoff, L. P., Rodriguez, R. M., Seelye, J. M. & Pincus, G. (1957) *J. clin. Endocrin.* **17**, 777.
- Romanoff, L. P., Rodriguez, R. M., Seelye, J. M., Parent, C. & Pincus, G. (1958) *J. clin. Endocrin.* **18**, 1285.
- Rorsman, H. (1958) *Acta derm. -vener.* **38**, 377.
- Rorsman, H. (1962) *Acta allerg.* **17**, 36.
- Rorsman, H. (1962) *Acta der. -vener. suppl.* **42**.
- Rosa, L. M., Cenacchi, G. C. & Lodi, A. (1960) *Acta allerg. Suppl.* **7**, 430.
- Rose, B. (1952) *Rec. Adv. Horn. Res.* **7**, 375.
- Rose, B. & Browne, J. S. L. (1941) *Amer. J. Physiol.* **131**, 589.
- Rose, B., Pare, J. A. P., Pump, K. & Stanford, R. C. (1950) *Canad. med. Ass. J.* **62**, 6.
- Rose, B., Pare, J. A. P., Pump, K., Stanford, R. C. & Johnson, L. G. (1950) *J. clin. Invest.* **29**, 841.
- Rose, B., Rusted, I. & Fownes, J. A. (1950) *J. clin. Invest.* **29**, 1113.
- Rose, B., Fyles, T. W. & Venning, E. H. (1955) *J. Allergy*, **26**, 1.
- Rosselet, J. P., Overland, L., Jailer, J. W. & Lieberman, S. (1954) *Helv. chim. Acta* **37**, 1933.
- Rotter, W. (1949) *Virchows Arch.* **316**, 590.

- Rouing, P. J. E. (1960) Med. Diss. Groningen.
- Rous, J. M. (1908) J. exp. Med. 10, 537.
- Rubens-Duval, A. & Villiaumey, J. (1961) Path. Biol. (Paris) 9, 2055.
- Rud, F. (1947) Acta psych. & neurol. Suppl. XL.
- Rusk, J. (1939) J. amer. med. Ass. 112, 1395.
- Russell, K. P. (1953) Surg. Gynec. Obst. 96, 557.
- Saltzman, H. A., Sieker, H. O. & Green, J. (1963) J. Lab. clin. Med. 62, 78.
- Samter, M. (1949) Blood 4, 217.
- Samter, M., Kofoed, S. & Pieper, K. (1953) Blood 8, 1078.
- Sandberg, S. (1937) Beitr. Klin. Tuberk. 90, 423.
- Sandberg, A. A., Chang, E. & Slaunwhite, W. R. Jr. (1957) J. clin. Endocrin. 17, 437.
- Sandberg, A. A., Eik-Nes, K., Samuels, L. T. & Tyler, F. H. (1954) J. clin. Invest. 33, 1509.
- Sandberg, A. A., Eik-Nes, K., Migeon, C. J. & Samuels, L. T. (1956) J. clin. Endocrin. 16, 1001.
- Sandberg, A. A., Nelson, D. H., Glenn, E. M., Tyler, F. H. & Samuels, L. T. (1953) J. clin. Endocrin. 13, 1445.
- Sandberg, A. A., Nelson, D. H., Palmer, J. G., Samuels, L. T. & Tyler, F. H. (1953) J. clin. Endocrin. 13, 629.
- Sandberg, A. A. & Slaunwhite, W. R. Jr. (1959) J. clin. Invest. 38, 1290.
- Sandberg, A. A., Slaunwhite, W. R. Jr. & Carter, A. C. (1960) J. clin. Invest. 39, 1914.
- Sant'Agnese, di, P. A. (1949) Pediatrics 3, 333.
- Sanyal, R. K. (1961) Int. Arch. Allergy 18, 197.
- Saulles, P. de, Schuler, W. & Meier, R. (1955) Experientia 11, 68.
- Saunier, C., Collombier, N., Lacoaste, J. & Sadoul, P. (1961) J. franc. Méd. Chir. thor. 15, 99.
- Schayer, R. W. (1956) Amer. J. Physiol. 186, 199.
- Schayer, R. W. & Ganley, O. H. (1959) Amer. J. Physiol. 197, 721.
- Schayer, R. W. & Ganley, O. H. (1961) J. Allergy 31, 204.
- Schayer, R. W. & Smiley, R. L. (1954) Amer. J. Physiol. 177, 401.
- Schiff, F. & Mendlowicz, L. (1926) Z. Immunforsch. 48, 1.
- Schild, H. O. (1956) In: Ciba Found. Symp. on Histamine. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, C. M. (Churchill, London) p. 139.
- Schiller, I. W. (1963) New. Engl. J. Med. 269, 94.
- Schiller, S. (1963) Ann. N. Y. Acad. Sci. 103, 199.
- Schiller, S. & Dorfman, A. (1957) Endocrinology 60, 376.
- Schiller, S. & Dorfman, A. (1959) Biochem. biophys. Acta 31, 278.
- Schmidt, A. (1957) Acta pharmacol. & toxicol. 13, 155.
- Schneider, C. L. (1957) J. biol. Chem. 227, 273.
- Schönfeld, L. (1951) Klin. Wschr. 29, 778.
- Schopman, W., Huis in 't Veld, L. G., Vries, van der, & Lampe-Hintzen, D.A.V.M. (1958) Ned. T. Geneesk. 102, 1917.
- Schultz, A. L., Kerlow, A. & Ulstrom, R. A. (1964) J. clin. Endocrin. 24, 1253.
- Schwartz, M. (1950) Acta allerg. 3, 227, 245.
- Scott, W. W. & Vermeulen, C. (1942) J. clin. Endocrin. 2, 450.
- Seeberg, G. (1950) Acta der. -vener. 30, 321.
- Seifter, J., Baeder, D. H. & Dervinis, A. (1949) Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 72, 136.
- Seifter, J., Baeder, D. H. & Begany, A. J. (1949) Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 72, 277.
- Seifter, J., Ehrlich, W. E., Begany, A. J. & Warren, G. H. (1950) Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 75, 337.

- Selye, H. (1941) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 46, 142.
- Selye, H. (1949) *Canad. med. Ass. J.* 61, 553.
- Selye, H. (1950) *Stress Acta Inc. Montreal*.
- Serafini, U. (1950) *Cit. naar Orie cs* 1961.
- Siegel, S. C., Birnberg, V. & Kelley, V. C. (1956) *Amer. J. Diss. Childh.* 91, 454.
- Sheldon, J., Howes, H. & Stuart, G. (1939) *J. Allergy* 11, 1.
- Sheldon, W. H. & Bauer, H. (1960) *J. exp. Med.* 112, 1069.
- Shelley, W. B. & Caro, W. A. (1962) *J. amer. med. Ass.* 182, 172.
- Shelley, W. B. & Juhlin, L. (1961) *Nature* 191, 1056.
- Shelley, W. B. & Juhlin, L. (1962) *Blood* 19, 208.
- Shilkret, H. H. & Lazarowitz, L. C. (1953) *Ann. Allergy* 11, 194.
- Short, R. V. (1960) In: *The Biosynthesis and Secretion of Adrenocortical Steroids*. Ed. Clark, F. & Grant, J. K. (Cambridge University Press) p. 59.
- Short, R. V. & Eton, B. (1959) *J. Endocrin.* 11, 418.
- Shuman, C. R. & Fincstone, A. J. (1950) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 73, 248.
- Shuster, S. & Williams, I. A. (1961) *Lancet* 2, 7204 (674-678).
- Siegel, S. C., Ely, R. S., Birnberg, V. & Kelley, V. C. (1956) *J. Allergy* 27, 504.
- Silber, R. H. & Busch, R. D. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 1333.
- Silber, R. H. & Busch, R. D. (1958) *Clin. Chem.* 4, 278.
- Silber, R. H. & Porter, C. C. (1954) *J. biol. Chem.* 210, 923.
- Simpson, S. A. & Tait, J. F. (1955) In: *Ciba Found. Coll. End. Vol. VIII: The Human Adrenal Cortex*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & Cameron, M. P. (Churchill, London) p. 204.
- Singer, B. & Stack-Dunne, M. P. (1955) *J. Endocrin.* 12, 130.
- Sjaastad, O. M., Brown, H., Cohn, J. E., West, C. D. & Kumagai, L. F. (1962) *New Engl. J. Med.* 266, 801.
- Slaunwhite, W. R. (1960) In: *Hormones in Human Plasma* p. 478. Ed. Antoniadis, H. A. (Little Brown & Co, Boston).
- Slaunwhite, W. R. & Sandberg, A. A. (1959) *J. clin. Invest.* 38, 384.
- Slaunwhite, W. R. & Sandberg, A. A. (1959) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 101, 544.
- Smelik, P. G. (1959) *Med. Diss. Groningen*.
- Slikke, L. B. van der, & Keuning, F. J. (1953) *J. Lab. clin. Med.* 42, 389.
- Smith, C. W., Metzgar, J. F., Zacks, S. I. & Kase, A. (1960) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 104, 336.
- Smith, D. E. & Lewis, Y. S. (1958) *Experientia* 14, 335.
- Smith, D. E. & Lewis, Y. S. (1959) *Anat. Rec.* 132, 93.
- Smith, W. G. (1964) *Allergy and Tissue Metabolism*. (William Heinemann Medical Books Ltd. London).
- Smith, R. (1959) In: *Ciba Found. Symp. „Cellular Aspects of Immunity”* p. 348. Ed. Wolstenholme, E. G. W. (Little, Brown & Co Boston).
- Sobel, H. & Marmorston, D. (1958) *Recent Progr. Hormone Res.* 14, 457.
- Sobel, H., Gabay, S., Wright, E. T., Lichtenstein, H. & Nelson, M. H. (1958) *J. Gerontol.* 13, 128.
- Soffer, L. J., Dorfman, R. I. & Gabrilove, J. L. (1961) *The human adrenal gland*. (Lea & Febiger, Philadelphia).
- Spain, D. M. & Molomut, N. (1951) *Amer. J. Path.* 27, 755.
- Spain, D. M., Molomut, N. & Haber, A. (1952) *J. Lab. clin. Med.* 39, 383.
- Spain, W. C., Strauss, M. B. & Neumann, E. (1950) *J. Allergy* 21, 318.
- Spänär, E., Adamec, O. & Balaz, V. (1961) *Acta allerg.* 16, 63.
- Speirs, R. (1953) *Amer. J. Physiol.* 172, 520.
- Speirs, R. S. (1955) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 59, 706.
- Speirs, R. S. (1958) *Nature*, 181, 681.
- Spencer, P. S. J. & West, G. B. (1961) *Brit. J. Pharmacol.* 17, 137.

- Sprunt, D. H. (1950) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52, 1052.
- Sprunt, D. H. & McDearman, S. (1939) *Endocrinology* 25, 308.
- Sprunt, D. H. & McDearman, S. (1940) *Endocrinology* 27, 893.
- Staemmler, (1952) *Klin. Wschr.* 950.
- Staudinger, & Schmeisser (1950) *Biochem. Z.* 321, 83.
- Steenburg, R. W., Lennihan, R. & Moore, F. D. (1956) *Ann. Surg.* 143, 180.
- Stevens, W., Berliner, D. L. & Dougherty, T. F. (1961) *Endocrinology* 68, 875.
- Stoesser, A. V. & Cook, M. M. (1939) *J. Allergy* 11, 65.
- Straeten, M. van der (1964) *Med. Diss. Gent.*
- Studzinski, G. P., Hay, D. C. F. & Symington, T. (1963) *J. clin. Endocrin.* 23, 248.
- Sundblad, L., Egelius, N. & Johnsson, E. (1954) *Scand. J. clin. lab. Invest.* 6, 295.
- Swanberg, H. (1950) *Acta physiol. scand.* 23, 79.
- Sweat, M. L. (1954) *Analyt. Chem.* 26, 773.
- Sweat, M. L. (1955) *J. clin. Endocrin.* 15, 1043.
- Sweat, M. L., Grosser, B. I., Berliner, D. L., Swim, H. E., Nabors, C. J. Jr. & Dougherty, T. F. (1958) *Biochem. Biophys. Acta* 28, 591.
- Swern, N. & Trenton, N. J. (1931) *J. Allergy* 2, 375.
- Swingle, W. W., Eisler, M., Baker, C., Brie, S. J. le, & Brannick, L. (1955) *Amer. J. Phys.* 182, 256.
- Syven, G. (1941) *Acta chir. scand.* 87, Suppl. 66.
- Symington, T. (1960) In: *The Biosynthesis and Secretion of Adrenocortical Steroids*. Ed. Clark, F. & Grant, J. K. (Cambridge University Press) p. 40.
- Symington, T. (1962) In: *The Human Adrenal Cortex*. Ed. Currie, A. R., Symington, T. & Grant, J. K. (Livingstone Ltd. Edinburgh & London).
- Takeda, R. (1956) *Endocrinology Japon.* 3, 73.
- Taliaferro, S., Cobey, F. & Leone, L. (1956) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 92, 742.
- Tammeling, G. J. (1958) *Med. Diss. Groningen.*
- Tammeling, G. J. *Selected Papers* 1, 65.
- Taubenhaus, M. & Amromin, G. D. (1950) *J. Lab. clin. Med.* 36, 7.
- Telford, J. M. & West, G. B. (1963) *Arch. Allergy* 22, 38.
- Tendeloo, N. Ph. (1938) *Algemene Ziektekunde en Individuele Ziektebeoordeling*. (C. Kooyker N.V. Leiden).
- Tezel, E. B. (1960) *Arch. Ohr. -Nas. -Kehlk. Heilk.* 167, 349.
- Thalhammer, O. (1956) *Neue Oesterreich. Zeitschr. Kinderheilkunde* 1, 391.
- Thatcher, J. S., Houghton, B. C. & Ziegler, C. C. (1948) *Endocrinology* 43, 440.
- Thieme, H. & Sheldon J. (1938) *J. Allergy* 9, 246.
- Thomson, D. (1945) *J. Path. Bact.* 57, 213.
- Thomsen, O. & Kettel, K. (1929) *Z. Immunforsch.* 63, 67.
- Thonnard-Neuman, E. (1961) *Acta haemat.* 25, 261.
- Thorn, G. W., Forsham, P. H., Prunty, F. T. G. & Hills, A. G. (1948) *J. amer. med. Ass.* 137, 1005.
- Thorn, G. W., Forsham, P. H. & Emerson, K. Jr. (1951) *The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency* 2e ed. p. 54 (Springfield, Charles & Thomas).
- Thorn, G. W., Jenkins, D., Laidlaw, J. C., Goetz, F. C., Dingman, J. F., Arons, W. L., Streeten, D. H. & McCracken, B. H. (1953) *New Engl. J. Med.* 248, 232.
- Tiffeneau, R. (1957) *Examen pulmonaire de l'asthmatique* (Masson, Paris).
- Tiffeneau, R. (1958) *Presse méd.* 66, 1250.
- Tiffeneau, R. (1960) *Presse méd.* 68, 864.
- Tjabbes, T. (1960) *Med. Diss. Groningen.*
- Touchstone, J. C., Bulaschenko, H., Richardson, E. M. & Dohan, F. C. (1957) *J. clin. Endocrin.* 17, 250.

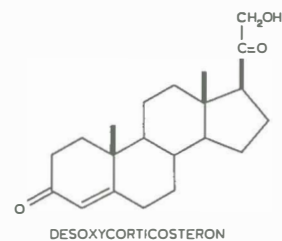
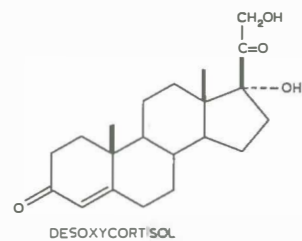
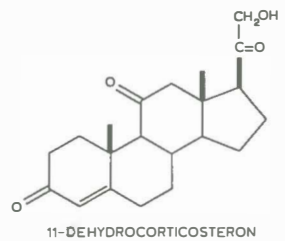
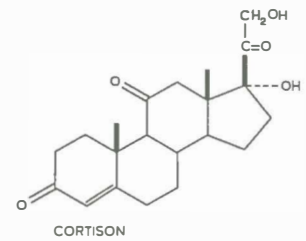
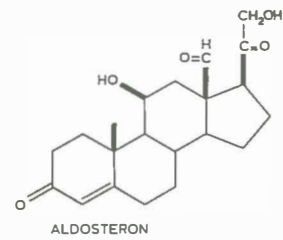
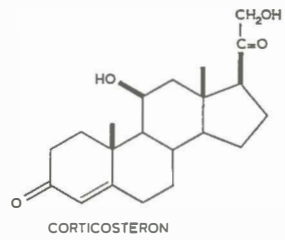
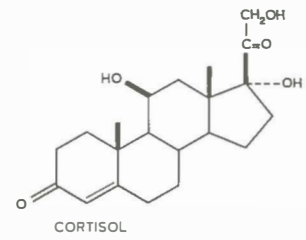
- Touchstone, J. C., Cooper, D. Y. & Blackmore, W. S. (1959) *J. clin. Endocrin.* 19, 812.
- Travis, R. H. & Sayers, G. (1958) *Endocrinology* 62, 816.
- Trethewie, E. R. (1964) *Arch. int. Pharmacodyn* 149, 366.
- Tuft, Heck & Gregory (1955) *J. Allergy* 26, 359.
- Turiaf, J. (1952) *Presse méd.* 60, 1601.
- Turiaf, J. & Marland, P. (1951) *Ann. Méd.* 4, 356.
- Tyler, F. H., Eik-Nes, K., Parker, V. H. & Samuels, L. T. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 960.
- Tyler, F. H., Migeon, C. & Castle, H. (1955) In: *Ciba Found. Coll. on Endocrinol. Vol. VIII: The Human Adrenal Cortex*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. & Cameron, M. P. (Churchill, London) p. 254.
- Uhr, J. W., Dancis, J. & Neumann, C. G. (1960) *Nature* 187, 1130.
- Uhr, J. W., Dancis, J., Franklin, E. C., Finkelstein, M. S. & Lewis, E. W. (1962) *J. clin. Invest.* 41, 1509.
- Undritz, E. (1952) *Sandoz Atlas of Haematology* (Bazel, Zwitserland).
- Unger, L. (1945) *Bronchial Asthma* (Thomas, Springfield).
- Unger, L. & Wolf, A. A. (1943) *J. amer. med. Ass.* 127, 325.
- Uotila, U. U. (1940) *Anat. Rec.* 76, 183.
- Upton, A. C. & Coon, W. W. (1951) *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 77, 153.
- Vaccarezza, J. R. (1960) *Ann. Allergy* 17, 961.
- Vaccarezza, J. R. (1961) *Dis. Chest.* 40, 121.
- Vahlquist, B. (1949) *Lancet*, 1, 16.
- Vanha-Perttula, T. P. J. (1962) *Acta endocrin.* 41, 107.
- Vaugh, J. (1953) *Blood* 8, 1.
- Veening, G. J. J. (1958) *Med. Diss. Groningen*.
- Vegter, J. J. M. & Israels, A. A. (1957) *Sixth Postgraduate Course in Fundamentals of thoracic. Science & Surgery*. Groningen.
- Venning, E. H. (1946) *Endocrinology* 39, 203.
- Venning, E. H. & Dyrenfurth, I. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 426.
- Venning, E. H. & Dyrenfurth, I. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 961.
- Venning, E. H. & Dyrenfurth, I. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 154.
- Venning, E. H., Dyrenfurth, I. & Giroud, C. J. P. (1956) *J. clin. Endocrin.* 16, 1326.
- Venning, E. H., Johnson, L. G. & Rose, B. (1951) In: *Proc. 2nd clin. ACTH. Conf. Vol. II*, p. 49. (Blakiston, Philadelphia).
- Venning, E. H. & Kazmin, V. (1946) *Endocrinology* 39, 131.
- Venning, E. H., Kazmin, V. E., Ripstein, M., McAlpine, H. T. & Hoffman, M. M. (1950) *J. clin. Endocrin.* 10, 583.
- Vercauteren, R. (1933) *Enzymologica* 16, 1.
- Vermeulen, A. (1957) *Lancet* 273, 79.
- Vermeulen, A. (1960) *Acad. Proefschrift, Gent*.
- Vermeulen, A. (1964) In: *Structure and Metabolism of Corticosteroids*. Ed. Pasqualini, J. R. & Jayle, M. F. (Academic Press, London-New York).
- Verschoof, K. J. H. (1957) *Med. Diss. Utrecht*.
- Verstraeten, J. M. (1961) *Lille méd.* 6, 1144.
- Vies, J. van der (1961) *Acta endocrin.* 38, 399.
- Vlyssides, Z. & Kastisios, E. (1957) *Gynéc. Obstét.* 56, 74.
- Voorhorst, R. (1962) *Basic Facts of Allergy* (Stenfert Kroese N.V. Leiden).
- Voorhorst, R., Grossfeld, J. C. M., Vries, J. de & Kuiper, J. P. (1963) *Acta allerg.* 18, 56.
- Vries, J. de (1950) *J. Immunol.* 65, 1.
- Vries, K. de (1958) *Med. Diss. Groningen*.
- Vries, K. de, Goei, J. T., Booy-Noord, H. & Orie, N. G. M. (1962) *Int. Arch. Allergy* 20, 93.



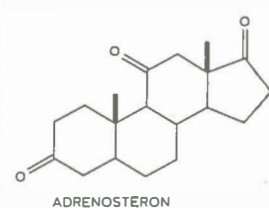
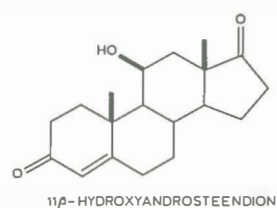
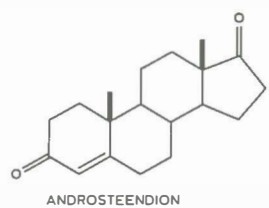
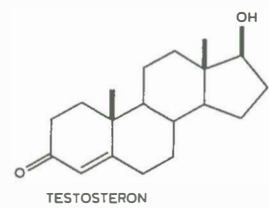
- Vries, K. de, Witkop, J., Hansen, J. F. & Sluiter, H. J. (1961) Hormonal Treatment in Chronic Bronchitis. In: Bronchitis, an international Symposium. Ed. Orie, N. G. M. & Sluiter, H. J. (v. Gorcum, Assen).
- Wal, A. M. van der (1964) Med. Diss. Groningen.
- Waldbott, G. K. & Bailey, L. J. (1942) *J. Allergy* 13, 125.
- Wallace, E. Z. & Carter, A. C. (1960) *J. clin. Invest.* 39, 601.
- Wallace, E. Z., Silverberg, H. I. & Carter, A. C. (1957) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 95, 805.
- Walser, S. (1959) *Schweiz. med. Wschr.* 89, 1215.
- Ward, L. E., Wu, C., Hench, P. S., Mason, H. L., Slocumb, C. H., Polley, H. F. & Mayne, J. G. (1958) *Proc. Mayo Clin.* 33, 611.
- Warren, S. & Dixon, F. J. (1948) *Amer. J. Med. Sci.* 276, 136.
- Waton, N. G. (1963) *Arch. Allergy* 22, 87.
- Wegelius, O. & Teir, H. (1958) *Acta endocrin.* 21, 197.
- Weiser, R. S., Golub, O. J. & Hamre, D. M. (1941) *J. infect. Dis.* 68, 97.
- Weiss, S., Robb, G. P. & Ellis, L. B. (1932) *Arch. int. Méd. exp.* 49, 360.
- Weissbecker, L. & Schröter, A. (1954) *Acta endocrin.* 15, 66.
- Weisskopf, A. & Burn, H. F. (1958) *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 67, 292.
- Welch, R. A. & Greer, J. C. (1959) *Amer. J. Path.* 35, 103.
- Wells, C. N. (1934) In: *Physiology and Biochemistry of the skin*. Ed. Rothman p. 419.
- Werner, M. (1957) In: *Allergie*, Ed. Hansen, K. (Thieme, Stuttgart) p. 279.
- West, C. D., Brown, H., Simons, E. L., Carter, D. B., Kumagai, L. F. & Englert, E. Jr. (1961) *J. clin. Endocrin.* 21, 1197.
- West, C. D., Hong, R. & Holland, M. H. (1962) *J. clin. Invest.* 41, 2054.
- Wexler, B. C. (1962) *Metabolism* 11, 626.
- Wexler, B. C., Dolgin, A. E. & Tryczynski, E. W. (1957<sup>a</sup>) *Endocrinology* 61, 300.
- Wexler, B. C., Dolgin, A. E. & Tryczynski, E. W. (1957<sup>b</sup>) *Endocrinology* 61, 488.
- Wexler, B. C., Dolgin, A. E., Zaroslinski, J. F. & Tryczynski, E. W. (1958) *Endocrinology* 63, 201.
- Wichmann, B. E. (1955) *Acta path. microbiol. scand. suppl.* 108, 1.
- Wiele, R. L. van de, MacDonald, P. C., Gurrpide, E. & Lieberman, S. (1963) *Recent Progr. Hormone Res* 19, 275.
- Wicksell, F. (1949) *Acta physiol. scand.* 17, 395.
- Wilkins, L. & Fleischmann, W. (1946) *J. clin. Endocrin.* 6, 383.
- Williams, D. A. (1958) In: *III Congrès International d'Allergologie*. Ed. Halpern, B. N. & Holtzer, A. (Flammarion, Paris).
- Williams, R. H. (1962) *Textbook of Endocrinology* (W. B. Saunders Company Philadelphia and London).
- Williamson, M. B. & Neumann, G. J. (1954) *Fed. Proc.* 13, 322.
- Windrum, G. M., Kent, P. W. & Eastoe, J. E. (1955) *Brit. J. exp. Path.* 36, 49.
- Winer, B. M. (1950) *Ann. intern. Med.* 33, 134.
- Winter, C. A., Hollings, H. L. & Stebbings, R. B. (1953) *Endocrinology* 52, 123.
- Wislocki, G. B., Bunting, H. & Dempsey, E. W. (1947) *Amer. J. Anat.* 87, 1.
- Witkop, J. (1961) Med. Diss. Groningen.
- Wolfson, W. O., Eya, S. & Robinson, R. W. (1952) *J. clin. Endocrin.* 12, 970.
- Wotiz, H. H., Lemon, H. M. & Marcus, E. (1957) *J. clin. Endocrin.* 17, 116.
- Wright, E. T., Sobel, H. & Nelson, N. H. (1960) *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 103, 117.
- Wu, Ch. & Mason, H. L. (1958) *Proc. Mayo Clin.* 33, 627.
- Wüterle, A. (1954) *Zbl. Gynäk.* 76, 1932.
- Wyman, L. C. (1928) *Amer. J. Physiol.* 87, 29.
- Wynn, V., Landon, J. & James, V. H. T. (1962) *J. endocrin.* 25, 199.
- Wyss, S. & Wilbrandt, W. (1945) *Helv. med. Acta* 12, 819.

- Zander, J. (1953) *Klin. Wschr.* 37, 504.  
Zimmerman, W. (1936) *Z. Phys. Chem.* 233, 255.  
Zimmerman, W. (1951) *Ann. Endocrin.* 12, 716.  
Zizine, L. A., Simpson, M. E. & Evans, H. M. (1950) *Endocrinology* 47, 97.  
Zondek, B. (1935) *Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens*  
2nd Ed. Springer Verlag Wenen p. 143.  
Zondek, B. & Bromberg, Y. M. (1945) *J. Allergy* 16.  
Zuiderweg, A. (1962) *Med. Diss. Groningen.*

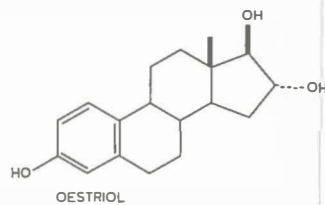
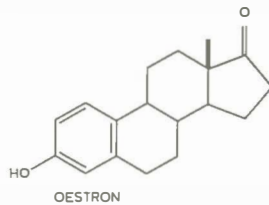
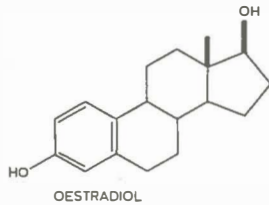
## CORTICOSTEROÏDEN



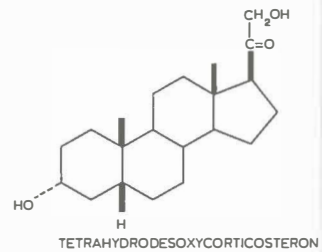
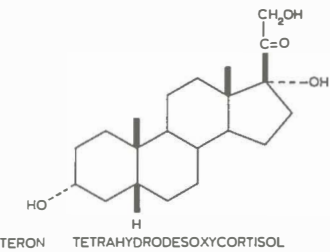
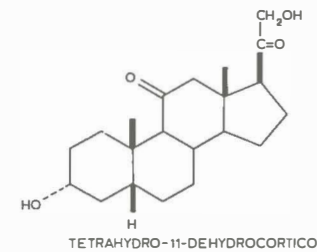
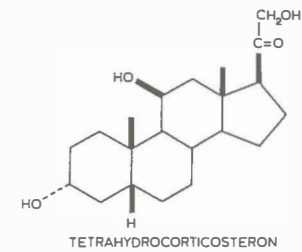
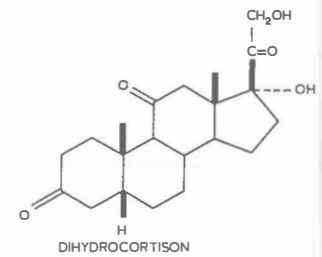
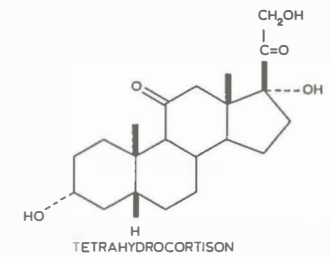
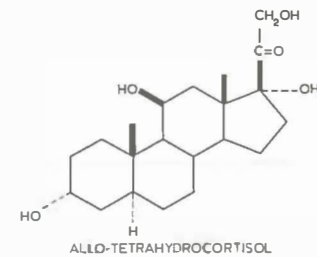
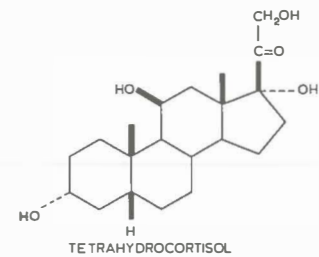
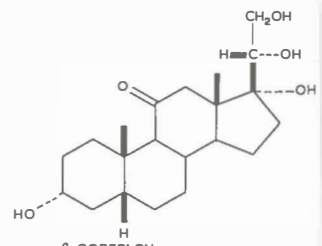
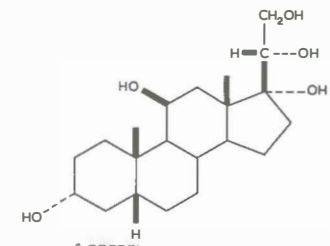
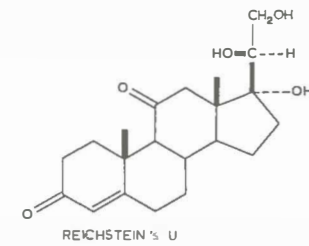
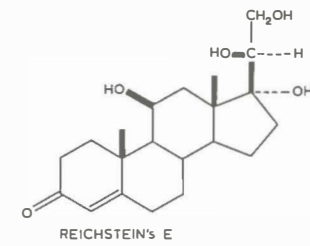
## ANDROGENEN



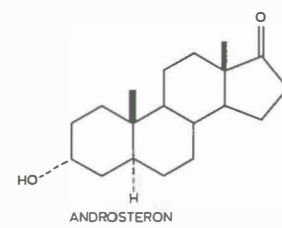
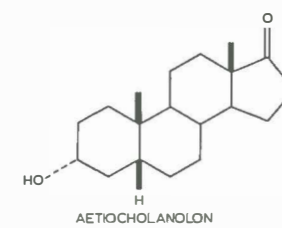
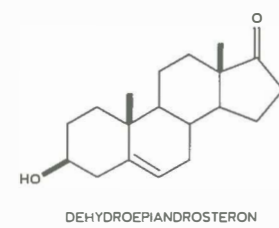
## OESTROGENEN



## VOORNAAMSTE METABOLIETEN



## VOORNAAMSTE METABOLIETEN



## ENKELE PRECURSORS

